

Verbessert Schnüffeltraining an blanks das Riechvermögen bei normal riechenden Probanden?

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von: Mandy Ebert
geboren am 04.06.1989 in Schwalmstadt**

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Jena

2. Prof. Dr. med. em. Hilmar Gudziol, Jena

3. Prof. Dr. med. Thomas Hummel, Dresden

Tag des Staatsexamens: 12.11.2014

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.01.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Allgemeines.....	3
2.2 Physiologie des Riechens.....	6
2.3 Einflussfaktoren auf das Riechvermögen.....	10
2.4 Riechtestung.....	14
3 Ziele der Arbeit.....	16
4 Methodik.....	17
4.1 Studiendesign.....	17
4.2 Sniffin' Sticks Riechtest.....	17
4.2.1 Allgemeines.....	17
4.2.2 Der Schwellentest (engl.: threshold test).....	18
4.2.3 Der Diskriminationstest (engl.: discrimination test).....	20
4.2.4 Der Identifikationstest (engl.: identification test).....	20
4.2.5 SDI- Score (engl.: TDI- Score).....	20
4.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	21
4.4 MRT-Datenerhebung.....	21
4.5 Datenauswertung.....	22
4.5.1 Bulbusvolumetrie.....	22
4.5.2 Voxelbasierte Morphometrie.....	23
4.6 Durchführung.....	25
4.7 Datenverarbeitung und Statistik.....	27
5 Ergebnisse.....	30
5.1 Kollektive.....	30
5.1.1 Gesamtkollektiv.....	30
5.1.2 Kollektiv für den SDI-Test.....	30
5.1.3 Kollektiv zum Berechnen der Test-Retest-Reabilität.....	30
5.1.4 Kollektiv für die Bulbusvolumetrie.....	30
5.1.5 Kollektiv für die VBM.....	31
5.2 Ergebnisse des MMST.....	31
5.3 Ergebnisse des SDI-Tests.....	31

5.4 Ergebnisse der Test-Retest-Reliabilität in der Kontrollgruppe.....	48
5.5 Ergebnisse der Bulbusvolumetrie.....	49
5.6 Ergebnisse der VBM.....	54
6 Diskussion.....	55
6.1 Betrachtung der Studiengruppe.....	55
6.2 Betrachtung des Zeitraums.....	57
6.3 Betrachtung der verwendeten Testverfahren.....	59
6.3.1 SDI-Wert mithilfe der Sniffin' Sticks.....	59
6.3.2 Bulbusvolumetrie.....	61
6.3.3 Voxelbasierte Morphometrie.....	62
6.4 Betrachtung der gewonnenen Ergebnisse.....	65
6.4.1 SDI.....	65
6.4.1.1 Werte getrennt für beide Nasenseiten.....	65
6.4.1.2 Werte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	69
6.4.1.3 Werte der Hyposmiker.....	71
6.4.1.4 Resümee der SDI-Tests.....	73
6.4.2 Test-Retest-Reabilität.....	74
6.4.3 Bulbusvolumetrie.....	75
6.4.3.1 VBO getrennt für beide Bulbusseiten.....	77
6.4.3.2 VBO der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2.....	78
6.4.3.3 VBO der Probanden mit hyposmischen SDI-Werten.....	78
6.4.3.4 Resümee der Bulbusvolumetrie.....	78
6.4.4 Voxelbasierte Morphometrie.....	79
7 Schlussfolgerungen.....	83
8 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	85
9 Anhang.....	92

Abkürzungsverzeichnis

bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
BO	Bulbus olfactorius
BOLD-Effekt	Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt
CISS-Sequenz	constructive interference in steady state-Sequenz
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit/ Liquor
D	Diskriminationstest beim Riechtest „Sniffin’ Sticks“
d. h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
I	Identifikationstest beim Riechtest „Sniffin’ Sticks“
in vivo	beim Lebenden
IQB	Interquartilbereich
LOT	Tractus olfactorius lateralis
M	Morbus
MEG	Magnetoenzephalographie
MMST	Mini Mental Status Test
MP-Rage-Sequenz	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging-Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Magnetic Source Imaging
N.	Nervus
NAIM	nasal airflow-inducing maneuver
OEP	olfaktorisch ereigniskorrelierte Potenziale
o. g.	oben genannten
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
S	Schwellentest beim Riechtest „Sniffin’ Sticks“
SDI	SDI-Score
u. a.	unter anderem
vs.	versus
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
z. B.	zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Das olfaktorische System ist eines unserer wichtigsten und phylogenetisch ältesten Sinnessysteme (Albrecht und Wiesmann 2006). Seit Jahren wird darüber intensiv geforscht und auch in Zukunft wird es in zahlreichen Studien von Interesse sein.

Wie wichtig das Riechsystem für uns Menschen ist, wird meist erst dann realisiert, wenn Einschränkungen des Riechens vorübergehend (z. B. durch eine Rhinosinusitis) oder andauernd (durch bspw. Bestrahlung oder Medikamente) vorliegen.

Duftstoffe gelangen in die Nase und binden an die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren der Riechschleimhaut, die sich zu einem großen Teil im oberen Nasengang befinden. Der Reiz wird über den Nervus olfactorius (N. olfactorius) zum Bulbus olfactorius (BO) weitergeleitet, der vermutlich wichtigsten Station der Geruchsverarbeitung (Albrecht und Wiesmann 2006, Hummel et al. 2011). Ausgehend vom BO gelangen die Informationen dann weiter zu den höher geschalteten Riechzentren (Burmeister et al. 2012).

Viele Einflussfaktoren sind in Bezug auf das Riechen bekannt. Zu nennen wären z. B. der Riechverlust im Alter (Doty et al. 1984, Landis et al 2004), bei akuten Infekten der oberen Atemwege oder auch postviral und posttraumatisch (Murphy et al. 2002). Ebenso gehen neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer mit einem Riechverlust einher (Murphy et al. 2002).

Um die Riechfunktion objektiv zu bestimmen, gibt es eine Vielzahl von Tests. Für diese Studie kam der quantitative, validierte SDI-Test mittels Sniffin' Sticks zur Anwendung.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit bestehen darin festzustellen, ob zum einen ein 14-tägiges Schnüffeltraining mit normal riechenden Probanden deren Riechvermögen verbessert und sich das Training wie geplant durchführen lässt. Zum anderen wird erforscht, ob in der Messung des Volumens des BO und in der Analyse mittels Voxelbasierter Morphometrie (VBM) neue Erkenntnisse gewonnen werden können.

Es wurden je 25 Probanden für die Trainings- und die Kontrollgruppe eingeschlossen. An Tag 1 und Tag 15 fanden eine craniale MRT sowie der SDI-Test statt. Während des 14-tägigen Schnüffeltrainings mussten die Probanden der Trainingsgruppe dreimal am Tag an einer geruchsneutralen Weithalsflasche schnüffeln, welches der Versuchsleiter akustisch per Telefon kontrollierte.

In dieser Studie wurde das Ergebnis mittels drei verschiedener Techniken untersucht. Erstens wurde der SDI-Score im Vergleich zwischen Tag 1 und Tag 15 ausgewertet. Zweitens wurde das Volumen des BO in den MRT-Bildern planimetrisch per Hand ausgemessen und Tag 1 und Tag 15 miteinander verglichen. Drittens kam noch die VBM zur Anwendung, bei der

morphologische Veränderungen der grauen und weißen Hirnsubstanz global in den Riechzentren von Interesse sichtbar gemacht werden können.

Nach Beendigung der Studie lässt sich klar sagen, dass diese wie geplant durchführbar war. Allerdings erforderte es eine hohe Disziplin des Versuchsleiters und der Probanden der Trainingsgruppe.

Als Resultat des SDI-Tests lässt sich für die Trainingsgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis festhalten, was zeigt, dass sich der SDI-Wert an Tag 15 verglichen mit Tag 1 vergrößert hat. Dies lässt auf eine Besserung des Riechvermögens schließen, was auch schon in anderen länger andauernden Riechtrainingstudien (Damm et al. 2014, Haehner et al. 2013, Hummel et al. 2009) bestätigt wurde.

Die Kontrollgruppe, welche kein Riechtraining absolvierte und bei der ebenfalls zwei Messungen im Abstand von 14 Tagen erfolgten, zeigte insbesondere beim Riechgewinn beider Nasenseiten keine statistisch signifikante Veränderung. Wider Erwarten konnte in einigen Gruppenergebnissen (SDI-Wert und Schwellenwert der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2; SDI-Wert, Diskriminations- und Identifikationswert der Hyposmiker) auch eine Verbesserung des Riechvermögens festgestellt werden.

Beim statistischen Vergleich des Riechgewinns (Differenz Tag 1 zu Tag 15 bei SDI, S, D bzw. I) zwischen der Trainingsgruppe und der Kontrollgruppe war kein Trainingseffekt nachweisbar. Lediglich für die hyposmische Nasenseite der Trainingsgruppe verbesserte sich nach dem Schnüffeltraining im Vergleich zur hyposmischen Nasenseite der Kontrollgruppe der SDI-Wert statistisch signifikant. Dieser Befund muss anhand einer größeren Fallzahl überprüft werden.

In Bezug auf das Volumen des BO konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gemessen werden. Ebenso zeigten sich bei der VBM in keiner der beiden Gruppen, weder bei der Ganzhirnanalyse noch bei der Analyse bestimmter olfaktorischer Areale, statistisch signifikante Volumenunterschiede bzw. strukturelle Veränderungen.

Für weitere Studien ist es wichtig, bestimmte Punkte im Versuchsablauf zu ändern, um eindeutigere Ergebnisse zu erzielen. Diese Punkte betreffen u. a. die Größe der Probandengruppen, den Zeitraum des Schnüffeltrainings und die störungsfreie Durchführung des SDI-Tests.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines

„Ein Tag ohne Dufterlebnisse ist ein verlorener Tag“ (Altägyptisches Sprichwort)

Die chemischen Sinne sind entwicklungsgeschichtlich unsere ältesten Sinnessysteme (Albrecht und Wiesmann 2006). Dazu gehört der Geruchssinn, der die elementarsten Sinneseindrücke liefert (Bauknecht et al. 2010).

Laut einer der neusten Studien können Menschen mehr als eine Billion olfaktorischer Reize unterscheiden (Bushdid et al. 2014). Dies beweist, dass das olfaktorische System mit seinen Hunderten von verschiedenen Rezeptoren die anderen Sinnessysteme im Unterscheiden von Reizen bei weitem überragt. Die natürlichen Stimuli sind ein Gemisch aus vielen Komponenten in verschiedenen Konzentrationen. Bushdid et al. haben diese Komplexität aufgehoben, indem sie Gemische mit nur 10, 20 oder 30 Komponenten aus einer Zusammenstellung von 128 Duftmolekülen aufgebaut haben. Diese 128 Duftmoleküle können miteinander kombiniert werden und es ergeben sich $2,27 \times 10^{14}$ Möglichkeiten um zehn Komponenten zusammenzustellen. Bei 20 und 30 Komponenten ist die Anzahl der Möglichkeiten noch um ein Vielfaches höher. Die Probanden erhielten drei Phiolen: zwei von ihnen enthielten das gleiche Duftgemisch, die Dritte ein anderes. Die Probanden mussten entscheiden, welche zwei von den drei Phiolen das gleiche Duftgemisch beinhalteten. Es wurde festgestellt, dass die Diskrimination umso schwerer fiel, je ähnlicher sich die Duftgemische waren. Mindestens die Hälfte der Probanden konnte das Paar mit dem gleichen Duftgemisch erkennen, wenn weniger als 75 % der Komponenten überlappten. Einige konnten sogar bei einer Überlappung von 75 bis 90 % der Komponenten das richtige Paar erkennen. Niemand konnte Paare mit mehr als 90 % Übereinstimmung diskriminieren. Aus den gewonnenen Daten und der Anzahl der Möglichkeiten an Duftgemischen konnte errechnet werden, wie viele olfaktorische Reize der Mensch unterscheiden kann (Bushdid et al. 2014).

Savic et al. beschrieben den Geruchssinn als den am wenigsten erforschten und geheimnisvollsten unserer Sinne (Savic et al. 2000). Gleichzeitig wird er von vielen unterschätzt, obwohl dieser dafür verantwortlich ist, dass wir die verschiedensten Gerüche um uns herum wahrnehmen können und ebenso den Geschmack des Essens und der Getränke, die wir zu uns nehmen. Es gilt als gesichert, dass durch ein intaktes Riechsystem unsere Lebensqualität verbessert wird. Des Weiteren warnt es uns vor Gefahren wie verdorbenem Essen, Gas- oder Rauchexposition und hat somit eine wichtige Schutzfunktion. Genauso ist es ein wichtiger Teil der Kommunikation bspw. bei Mutter-Kind-Interaktionen (Doty 2009).

Weiterhin beschrieben Mattes et al., dass mit einer Verminderung oder eines Verlusts des Riechvermögens auch ein Gewichtsverlust stattfinden kann, da Speisen für betroffene Menschen aufgrund ihres fehlenden Geschmacks weniger attraktiv sind. Mit Ausnahme der Sinneseindrücke süß, salzig, bitter und sauer ist der Geschmack vor allem eine Leistung des Geruchssinns. Menschen, die den Geruchssinn verloren haben, ernähren sich oft einseitig und sind somit höheren gesundheitlichen Risiken ausgesetzt (Mattes et al. 1990). Vor allem ältere Menschen, die alleine leben, leiden an Ernährungsproblemen und haben ein höheres Risiko, austretendes Gas oder Feuer nicht zu bemerken (Murphy et al. 2002). Bei manchen Patienten ist davon auszugehen, dass das gestörte Riechsystem Ursache einer Depression ist (Bauknecht et al. 2010). Zusätzlich beschrieben Temmel et al., dass Menschen mit Riechstörungen vor allem auch im sozialen Umfeld leiden. Sie nehmen z. B. ihren eigenen Körpergeruch nicht wahr und ziehen sich zurück, ebenso gibt es bei bestimmten Berufsgruppen, die auf ihren Geruchssinn angewiesen sind, Probleme beziehungsweise die Unmöglichkeit ihren Beruf weiter auszuführen (Tommel et al. 2002).

Riechstörungen können sowohl angeboren als auch Folge von Schädeltraumata, verschiedenster Medikamente, Infektionen im Mundbereich oder der Mundschleimhaut sowie von Bestrahlungstherapie sein. Sie können während Infektionen der oberen Atemwege auftreten und sind mit Abklingen der Erkrankung meist reversibel (Mattes et al. 1990). Ein Drittel der Patienten, die wegen einer Riechstörung einen Arzt aufsuchen, leiden unter einer postviralen Riechstörung (Schersch 2010).

Riechstörungen können auch Erstsymptom verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen sein, wie z. B. M. Alzheimer (Wilson et al. 2009) oder M. Parkinson (Doty 2008).

Aus oben genannten Punkten geht hervor, dass mit einem eingeschränkten Riechvermögen ein großer Lebensqualitätsverlust verbunden ist.

Deswegen wird in vielen Studien untersucht, ob es eine Therapiemöglichkeit für Riechstörungen gibt, die sich nicht operativ oder medikamentös behandeln lassen. Als mögliche Therapie, um das Riechvermögen zu verbessern, können diese Patienten ein Riechtraining absolvieren. In der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen eines solchen „Schnüffeltrainings“ mit gesunden Probanden getestet.

Hummel et al. führten ein zwölfwöchiges Training mit Patienten durch, die ihr Riechvermögen entweder durch ein Trauma, durch eine Infektion des Respirationstrakts oder idiopathisch verloren hatten. Die Patienten sollten zweimal am Tag mit vier verschiedenen Düften trainieren. Bei der Kontrollgruppe, die kein Training durchführte, wird abgewartet, ob sich das Riechvermögen spontan verbessern würde. Der Erfolg des Riechtrainings wurde

durch Bestimmung des SDI-Wertes mithilfe der Sniffin' Sticks zu Beginn der Studie und nach den zwölf Wochen Training überprüft. Als Ergebnis konnten Hummel et al. darlegen, dass die Riechtraininggruppe bessere SDI-Werte erreichte als die Gruppe ohne Riechtraining. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass eine strukturierte, kurz andauernde Exposition eines Duftstoffes zu einer Verbesserung des Riechvermögens führt (Hummel et al. 2009).

In der Studie von Haehner et al. wurde ein zwölfwöchiges Riechtraining mit M. Parkinson Patienten durchgeführt, da diese Erkrankung oft mit einer Einschränkung des Riechvermögens einhergeht. Auch hier gab es eine Trainings- und eine Kontrollgruppe. Erstere trainierte zweimal am Tag mit vier verschiedenen Düften in einem Zeitraum von zwölf Wochen. Die Kontrollgruppe hatte kein Riechtraining in diesem Zeitraum. Die Riechleistung wurde mittels Sniffin' Sticks ermittelt. Nach den zwölf Wochen Training ließ sich bei den Patienten, die das Riechtraining absolvierten, eine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens feststellen. In der Kontrollgruppe ließ sich keine Änderung des Riechvermögens nach den zwölf Wochen finden (Haehner et al. 2013).

In anderen Studien wurde ein Riechtraining mit Mäusen durchgeführt. Es wurde eine Zeitspanne zwischen fünf und zehn Tagen benötigt, um das Lernen der Wahrnehmung verschiedener Gerüche („olfactory perceptual learning“) mithilfe von Veränderungen im olfaktorischen Kortex nachzuweisen (Alonso et al. 2006, Mandairon et al. 2011, Moreno et al. 2009).

Eine weitere Studie zum Thema Riechtraining wurde von Damm et al. durchgeführt. Es wurden Patienten mit einer persistierenden postinfektiösen Riechstörung eingeschlossen. Das Riechtraining erfolgte 18 Wochen lang, wobei die Patienten zweimal am Tag selbstständig mit vier verschiedenen Düften trainieren mussten. Dabei gab es eine „high training group“, die mit einer hohen Konzentration übte, und eine „low training group“, die mit einer schwelennahen Konzentration trainierte. Bei der Auswertung der Patienten, die erst seit zwölf Monaten eine Riechstörung hatten, wurde festgestellt, dass sich das Riechvermögen bei 63 % der Teilnehmer der „high training group“ und bei nur 19 % der Teilnehmer der „low training group“ verbesserte. Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass Riechtraining einen positiven Effekt auf das Riechvermögen hat (Damm et al. 2014).

2.2 Physiologie des Riechens

Duftstoffe sind flüchtige Moleküle mit einem niedrigen Molekulargewicht und einer hohen Oberflächenaktivität, die eine gewisse Wasser- und Lipidlöslichkeit besitzen, damit sie an den Rezeptormolekülen aufgenommen werden können. In der Regel besteht das, was wir als Geruch verstehen, z. B. Kaffee, aus über 800 verschiedenen geruchsaktiven Substanzen und ist somit eine komplexe Mischung verschiedener Duftstoffe (Albrecht und Wiesmann 2006).

Das Riechepithel befindet sich in der Nase. Durch die zwei unterschiedlichen Zugangswege ist sowohl orthonasales Riechen, also die Duftstoffaufnahme beim nasalen Einatmen durch die Nasenlöcher als auch retronasales Riechen, bei dem die Duftstoffe, die z. B. beim Kauen frei werden, vom Rachen her über die Choanen in die Nase gelangen, möglich (Witt und Hansen 2009).

Anhand zahlreicher Untersuchungen ist davon auszugehen, dass sich beim Menschen die meisten zusammenhängenden Abschnitte der Riechschleimhaut in der Riechspalte, das heißt, vor allem im oberen Nasengang, besonders im hinteren Teil der Nasenhöhle befinden. Sie reicht bis zur mittleren Nasenmuschel und an das gegenüberliegende Septum heran (Leopold et al. 2000, Hummel und Welge-Luessen 2008).

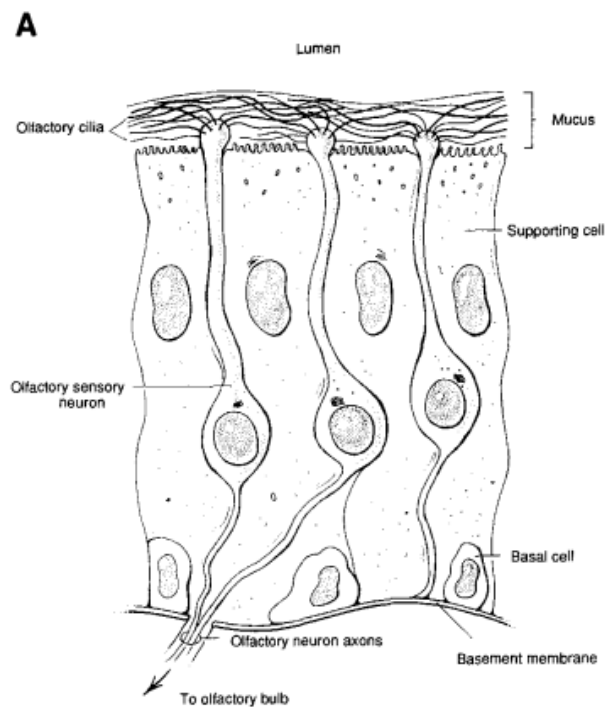
Das Riechepithel liegt den Strukturen der inneren Nase auf. Es hat eine sehr hohe Blutversorgung und ist von Schleimhaut bis in den Pharynx hin überzogen (Hornung 2006).

Über die Fläche des Riechepithels sind in der Literatur verschiedene Angaben zu finden. So beschreibt Brunn eine Ausdehnung des Riechepithels von 5 cm² (Brunn 1892), wohingegen Moran et al. bei Männern eine Fläche von ca. 2 cm² ermittelt haben (1 cm² pro Seite) (Moran et al. 1982). Bei neueren Messungen wird die Größe des Riechepithels mit 10 cm² und die Anzahl der Riechzellen mit rund zehn Millionen angegeben (Waldeck und Frings 2005).

Die Abgrenzung zur Nasenhöhle erfolgt durch eine einzellige Schicht an Stützzellen, die untereinander durch Schlussleisten (tight junctions) fest verbunden sind. Sie dienen als Diffusionsbarriere (Waldeck und Frings 2005).

Beim normalen Einatmen von Luft erreichen nur wenige Duftstoffe die Riechschleimhaut (Albrecht und Wiesmann 2006). Es ist davon auszugehen, dass nur zehn Prozent der eingeatmeten Luft zum Riechepithel in den oberen Nasengang gelangt. Der überwiegende Teil strömt über den unteren und mittleren Nasengang entlang der Gänge der unteren und mittleren Nasenmuscheln (Hornung 2006). Erst durch „Schnüffeln“, also das bewusste intensive Einatmen von Luft, gelangen größere Mengen an Duftstoffen in die oberen Nasenabschnitte und zur Riechschleimhaut (Albrecht und Wiesmann 2006).

Das menschliche Riechepithel ist ein mehrreihiges Flimmerepithel, in dem sich mehrere Millionen primäre olfaktorische Neurone befinden. Das Riechepithel setzt sich aus verschiedenen Typen von Zellen zusammen. Diese umfassen Basalzellen, olfaktorische Rezeptorneurone (ORN), Stützzellen sowie mikrovilläre Zellen. Die Basalzellen teilen sich alle 30 bis 60 Tage asymmetrisch, sodass eine lebenslange Regeneration des Riechepithels gewährleistet ist. Diese Regeneration lässt im Laufe des Lebens nach (Huttenbrink et al. 2013). Somit werden beim Säugetier die Sinneszellen des Riechepithels beim intakten Riechsystem alle 60 Tage erneuert. Bei Mäusen scheint diese Anpassung an neue Duftmoleküle gekoppelt zu sein (Wehner und Gehring 2007). Beim Nager konnte die Regeneration des olfaktorischen Epithels nachvollzogen werden. Fünf Tage alte Mäuse wurden einer Bulbektomie mit Zerstörung der olfaktorischen Axone unterzogen. Daraufhin wurde eine retrograde Degeneration erkannt. 20 Tage nach der Operation waren neue olfaktorische Axone bereits an der Lamina cibrosa angekommen und nach 30 Tagen haben die neuen Fasern das Telenzephalon erreicht und formten die typischen glomerulären Strukturen. Die neuen Neurone sind aus den Stammzellen rekonstruiert worden (Graziadei et al. 1979). Die ORN befinden sich in der mittleren Schicht des Epithels und sind bipolare Zellen. Mit ihren dendritischen Fortsätzen ragen sie in die Mukusschicht der Nasenhöhle. Sie besitzen an ihren Auftreibungen Zilien, in deren Zellmembran die Rezeptorproteine eingelagert sind. Die Axone sammeln sich zu Axonbündeln und werden schließlich als Fila olfactoria bezeichnet. Deren Gesamtheit wiederum bildet den Nervus olfactorius. Stützzellen sind ebenfalls bipolar und sitzen apikal der ORN. Ihre Aufgabe besteht vor allem darin, dass Ionengleichgewicht mit der extrazellulären Matrix aufrecht zu erhalten. Die mikrovillären Zellen ragen mit ihren Axonen in die Basallamina (siehe Abb. 1). In der Lamina propria, die von einer Basalmembran vom Riechepithel getrennt wird, befinden sich neben zahlreichen Blutgefäßen und Nerven noch die Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae). Diese sind für das extrazelluläre Milieu verantwortlich, ohne das Riechen nicht möglich wäre (Albrecht und Wiesmann 2006, Buck und Axel 1991, Huppelsberg und Walter 2009, Witt und Hansen 2009).

Abbildung 1: The olfactory neuroepithelium

Anmerkung: The initial events in odor perception occur in the nasal cavity in a specialized neuroepithelium that is diagrammed here. Odors are believed to interact with specific receptors on the cilia of olfactory sensory neurons. The signals generated by these initial binding events are propagated by olfactory neuron axons to the olfactory bulb

Quelle: Buck und Axel 1991

Gelangt ein Duftmolekül durch die Nase zum Riechepithel wird die Signaltransduktionskaskade in Gang gesetzt. Der erste Schritt ist dabei, dass das Duftmolekül auf die wässrige Schicht des Mucus gelangt. Dort befinden sich die Zilien der ORN mit ihren Rezeptorproteinen (Doty 2009). Die olfaktorischen Rezeptoren sind intrazellulär an ein G-Protein (G_{olf}) gekoppelt. Trifft ein Duftmolekül auf ein Rezeptorprotein wird eine Signalkaskade, die sogenannte cAMP-Kaskade ausgelöst, mithilfe derer ein chemischer Impuls in ein elektrisches Signal umgesetzt wird. Durch die Aktivierung der Adenylatzyklase wird der sekundäre Botenstoff (Second Messenger) cAMP gebildet, der olfaktorische Kationenkanäle öffnet. Dadurch wird das Membranpotenzial positiver (von -70mV zu -50mV) und mit Erreichen des Schwellenpotenzials wird ein Aktionspotenzial ausgelöst, welches bis in den BO weitergeleitet wird. Innerhalb dieser Kaskade werden die Signale verstärkt, sodass auch schon kleine Duftstoffkonzentrationen ein Aktionspotenzial auslösen können. Daneben lassen sich noch weitere Signaltransduktionssysteme wie z. B. cGMP finden. (Albrecht und Wiesmann 2006, Witt und Hansen 2009).

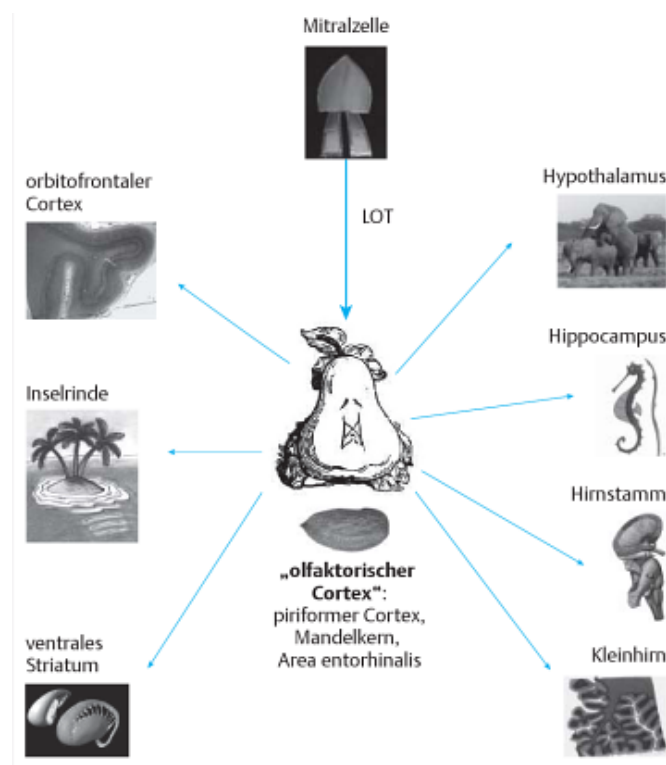
Der N. olfactorius ist der einzige Hirnnerv, dem nachgewiesen werden konnte, dass er ipsilateral in den primären Kortex projiziert (Savic und Gulyas 2000).

Der BO ist die erste Umschaltstation für olfaktorische Sinnesreize, der diese afferente Information weiterverarbeitet, bevor sie in den primären olfaktorischen Kortex gesendet werden (Burmeister et al. 2012). Der BO erscheint als die wichtigste Vermittlungsstation bei der Geruchsverarbeitung (Hummel et al. 2011, Rombaux et al. 2010).

Die ORN gelangen als Fila olfactoria durch die Löcher der Lamina cribrosa des Siebbeins zum BO, der sechsschichtig aufgebaut ist. Sie treten in der glomerulären Schicht in synaptischen Kontakt mit den Mitralzellen. Der Transmitter ist hier Glutamat. Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius (Witt und Hansen 2009). Bei der Weiterleitung des Geruchssignals kommen eine Vielzahl von Interneuronen zum Einsatz, vor allem die periglomerulären Zellen und die Körnerzellen. Sie sind über Synapsen mit den Mitralzellen verbunden und können eine Vielzahl von Hemmungen bewirken (z. B. Hemmung benachbarter Glomeruli (Kontrastbildung)) und sorgen dabei für die Feinabstimmung (Albrecht und Wiesmann 2006). Die laterale Hemmung spielt auf der Ebene des BO eine entscheidende Rolle für die Kontrastierung von Riecheindrücken (Witt und Hansen 2009).

Als Tractus olfactorius lateralis (LOT) ziehen die Axone der Mitralzellen zu den verschiedenen Stationen des primären olfaktorischen Kortex. Diese sind: Nucleus olfactorius anterior, piriformer Kortex, Nucleus corticales der Amygdala, Tuberculum olfactorium, entorhinaler Cortex (Doty et al. 2009, Witt und Hansen 2009) (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Überblick über die wichtigsten zentralen olfaktorischen Projektionen, ausgehend von Mitralzellen des Bulbus olfactorius



Anmerkung: Kontralaterale Projektionen sind nicht angezeigt.

Quelle: Hummel und Welge-Luessen 2008

Fasern aus diesen Rindenarealen ziehen weiter zu folgenden Strukturen des sekundären olfaktorischen Kortex: orbitofrontaler Cortex, Insula, anteriores Cingulum, Hippocampus, Basalganglien, Hypothalamus und Thalamus (Gottfried 2006).

Die Wahrnehmung von Gerüchen ist ein komplexer Prozess, welcher in parallelen und hierarchischen Anordnungen aufgebaut ist (Savic und Gulyas 2000).

2.3 Einflussfaktoren auf das Riechvermögen

Das Riechvermögen wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Vor allem im Alter lässt sich eine Riechverminderung feststellen (Doty et al. 1984, Murphy et al. 2002), weswegen in diese Studie nur Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren eingeschlossen wurden.

Inwieweit der Faktor „Rauchen“ das Riechvermögen beeinträchtigt, wird in vielen Studien kontrovers diskutiert. Landis et al. zeigten in ihrer Studie, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern im Bezug auf das Riechvermögen gibt (Landis et al. 2004). Vennemann et al. konnten allerdings in ihrer Studie

signifikant nachweisen, dass Raucher, die 20 Zigaretten oder mehr am Tag rauchen, ein deutlich höheres Risiko haben, eine Einschränkung ihres Geruchs- und Geschmackssinnes zu erleiden (Vennemann et al. 2008).

Gudziol et al. untersuchten in ihrer Studie, inwiefern der Riechsinn durch akutes Rauchen reversibel und durch chronisches Rauchen dauerhaft geschädigt wird. Um einen Einfluss durch Presbyosmie zu eliminieren, wurden nur Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren eingeschlossen. Es wurde das Riechvermögen von Rauchern in fünf verschiedenen Abständen zur zuletzt gerauchten Zigarette sowie das Riechvermögen von Nichtrauchern gemessen. Als Gruppenergebnis ließ sich feststellen, dass beide Gruppen normosmische Werte erzielten, wenngleich die Raucher ein statistisch signifikant schlechteres Riechvermögen im Vergleich zu den Nichtrauchern aufwiesen. Nach zweistündiger Rauchkarenz war dieser Unterschied jedoch nicht mehr vorhanden. Sobald erneut eine Zigarette geraucht wurde, verschlechterte sich das Riechvermögen wieder. Ebenfalls wurde herausgefunden, dass Raucher mit mehr als 7,5 packyears statistisch signifikant schlechter riechen als Raucher mit weniger packyears. Bei chronischen Rauchern werden die olfaktorischen Rezeptorzellen direkt durch die im Atemstrom vorhandenen Toxine des Zigarettenrauchs geschädigt (Gudziol et al. 2013).

Landis et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass es bzgl. des Riechvermögens einen geringen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen und Frauen, die keine einnehmen, gibt. Die sogenannte „Pillengruppe“ zeigte ein leicht besseres Identifikationsvermögen als die Gruppe, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen. In Tierstudien zeigte sich, dass die Östrogene einen positiven Effekt auf das Riechepithel haben. Es wird spekuliert, dass orale Kontrazeptiva die Schwankungen der Riechfunktion während des Menstruationszyklus ausgleichen (Landis et al. 2004).

Verschiedene Studien gelangen zu dem Ergebnis, dass Frauen Männer im Riechvermögen überragen. Diese Erkenntnis zeigt sich während aller Lebensabschnitte, sogar schon vor der Pubertät. Es lässt sich am ehesten auf die unterschiedlichen Geschlechtshormone zurückführen (Doty et al. 1984, Murphy et al. 2002). Frauen bewerten Gerüche und Düfte wichtiger als Männer. Ursache hierfür könnte sein, dass Frauen aufmerksamer gegenüber Gerüchen sind, da sie sich mehr auf olfaktorische Hinweise verlassen, wohingegen bei Männern zusätzlich der visuelle Aspekt (phylogenetisch bedingt) eine Rolle spielt (Seo et al. 2011).

Auch das Alter scheint einen wichtigen Einfluss auf das Riechvermögen zu haben. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass das Riechvermögen ab einem Alter von 50

Jahren langsam nachlässt (Bramerson et al. 2004, Landis et al. 2004, Quint et al. 2001). Dies beruht zu einem Großteil auf der physiologischen Alterung des sensorischen Systems und eine Zellzahlminderung der ORNs (Doty et al. 1984, Wysocki und Gilbert 1989). Im Alter kann in allen Strukturen des Gehirns, die in den Riechprozess eingebunden sind, eine Abnahme des Volumens gemessen werden, z. B. im Bulbus olfactorius und Tractus olfactorius, in Bereichen des Temporallappens und im orbitofrontalen Kortex (Murphy et al. 2002). Die 80- bis 97-Jährigen zeigten in der Studie von Murphy et al. mit 60 bis 80 % die höchste Prävalenz bei der Beeinträchtigung des Riechvermögens (Murphy et al. 2002).

Doty und Kamath verfassten ein Review über den Riechverlust im Alter unter Einbeziehung verschiedenster wissenschaftlicher Publikationen. Sie beschrieben eine Vielzahl von Faktoren, die einen Einfluss auf das Riechvermögen im Alter haben. Das olfaktorische Epithel besitzt multipotente Stammzellen, die dieses rekonstruieren können, wenn es beschädigt wird. Bei diesem Prozess kommt es zur Verkürzung der Telomere der Chromosomen. Die Anzahl der Mitosen der Basalzellen wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Im Alter ist das olfaktorische Epithel vielen Beschädigungen ausgesetzt worden, sodass es an Regenerationsfähigkeit verliert. Des Weiteren lassen sich verschiedene Allele finden, bei deren homozygoter Expression sich eine bessere Riechleistung im Alter finden lässt als bei Personen, die dieses Allel nur heterozygot exprimieren. Zusätzlich unterliegt das Epithel einer altersbezogenen Atrophie. Der Blutfluss der Schleimhaut verringert sich, da sich die intraepithelialen Gefäße zurückbilden und das Epithel zunehmend avaskulär wird. Ebenso nimmt die Elastizität des Epithels ab. Ältere Personen haben mehr Episoden mit Niesen, Husten und nasalen Krankheiten erlebt als jüngere. Zudem nimmt im Alter die Größe und Anzahl der Foramina der Lamina cribrosa ab. Es besteht die Annahme, dass der Verlust olfaktorischer Nerven bereits kurz nach der Geburt beginnt und sich kontinuierlich mit annäherungsweise einem Prozent pro Jahr fortsetzt. Das Altern geht auch mit einem Verlust der Selektivität der olfaktorischen Rezeptorneuronen und Veränderungen der Neurotransmitter und der Regulatorsysteme einher, sodass es so zu anomalen Proteinen kommen kann, die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind. Nach Doty und Kamath führen zahlreiche Krankheiten wie M. Alzheimer, akute Depression, chronische Sinusitis, Epilepsie u. a. zu einer Verkleinerung des BO. Die Veränderungen des BO können mithilfe der MRT festgehalten werden (Doty und Kamath 2014).

Auch Diabetes mellitus, unabhängig vom Typ, scheint einen negativen Einfluss auf das Riechvermögen zu haben, was durch die mikrovaskulären Veränderungen erklärbar ist (Bramerson et al. 2004).

Murphy et al. nannten vor allem vier Punkte, die sie als wichtige Einflussfaktoren auf die Minderung des Riechvermögens beobachtet haben: Kopfverletzung, Entzündung (z. B. allergische Rhinitis), Infektion der oberen Atemwege und neurodegenerative Erkrankungen (z. B. M. Alzheimer oder M. Parkinson) (Murphy et al. 2002).

Ein eingeschränktes Riechvermögen ist ein allgemeines Frühsymptom des M. Parkinson (Ponsen et al. 2004). Über 95 % der Patienten leiden unter einer Riechstörung. Es wird angenommen, dass die olfaktorischen Störungen den motorischen Symptomen vier bis sechs Jahre vorausgehen. Daher muss bei einigen Personen mit einem idiopathischen Riechverlust an einen idiopathischen M. Parkinson gedacht werden (Huttenbrink et al. 2013). Ponsen et al. untersuchten in einer Studie 361 motorisch unauffällige Personen, deren Angehörige an einem idiopathischen M. Parkinson erkrankt waren. Nach zwei Jahren wurde bei 4 von 40 hyposmischen Probanden ein idiopathischer M. Parkinson diagnostiziert (Ponsen et al. 2004). Ebenso lassen sich olfaktorische Störungen bei der Alzheimer-Demenz feststellen. Eine olfaktorische Testung kann nicht zwischen einem beginnenden idiopathischen M. Parkinson und einer beginnenden Alzheimer-Demenz unterscheiden. Dennoch kann dem beginnenden Riechverlust als Frühsymptom eine besondere Bedeutung hinsichtlich Früherkennung und Differentialdiagnose zukommen, was einen entscheidenden Faktor für zeitnahe Therapieversuche darstellt (Huttenbrink et al. 2013).

Weiterhin können Exposition gegenüber Chemikalien, angeborene Defizite des Riechsystems, Tumore im Nasenbereich oder vorausgegangene Operationen zu Einschränkungen im Riechvermögen führen. (Murphy et al. 2002).

Bei der Laryngektomie kommt es zur Funktionsstörung und Beeinträchtigung des Riechsinnes, da die Einatemluft nicht mehr auf ihrem natürlichen Weg durch die Nase und den Mund in Richtung Lunge strömt (Risberg-Berlin et al. 2007). Risberg-Berlin et al. untersuchten in ihrer Studie eine Technik von Hilgers („nasal airflow-inducing maneuver“ (NAIM)), um das Riechvermögen zu rehabilitieren. Beim Gähnen mit geschlossenem Mund wird ein Unterdruck in der Mundhöhle erzeugt, der einen Luftstrom in die Nase generiert, sodass Duftstoffe das olfaktorische Epithel erreichen können. Bei der Studie stellte sich heraus, dass das NAIM eine günstige, patientenfreundliche und effektive Methode ist, um den Riechsinn bei laryngektomierten Patienten zu aktivieren.

Ebenso spielt die Herkunft der Personen mit ihrer Sozialisation eine Rolle, ob Gerüche angenehm oder unangenehm wahrgenommen werden. Beispielsweise werden bei Mexikanern Emotionen und Erinnerungen häufig durch Assoziationen mit Gerüchen ausgelöst. Sie

gebrauchen ihren Geruchssinn nachhaltiger bei alltäglichen Dingen und Entscheidungsfindungen als Menschen anderer Regionen (Seo et al. 2011).

Des Weiteren können Emotionen, die mit angenehmen oder unangenehmen Düften verbunden werden, einen Einfluss auf die Verarbeitung der Gerüche im Gehirn nehmen (Rolls et al. 2003). Rolls et al. wiesen in Ihrer Studie nach, dass unterschiedliche Gehirnareale von angenehmen und unangenehmen Düften aktiviert worden sind.

2.4 Riechtestung

Die Befragung der Patienten bezüglich ihres Riechvermögens reicht meist nicht aus, da subjektive Angaben und gemessene Riechfunktion bei den meisten Menschen nicht miteinander korrelieren (Landis et al. 2003). Landis et al. beschrieben, dass sich die Patienten eher an ihrer Nasendurchgängigkeit orientieren als an ihrer wirklichen Riechleistung. Das hervorstechende Ergebnis dieser Studie war, dass sich die Patienten mit ihrer subjektiven Einschätzung dem Ergebnis des Riechtests annäherten, je länger sie sich auf ihr Riechvermögen konzentrieren mussten.

In ihrer Dissertation ist Marschner zu folgenden Ergebnissen gekommen: Diejenigen Personen, die laut Selbsteinschätzung ein unbeeinträchtigtes Riechvermögen haben, verfügen in 90 % der Fälle auch über ein normales Riechvermögen. Allerdings haben Personen, die über ein eingeschränktes Riechvermögen berichten, nur in knapp 80 % der Fälle eine im Riechtest nachgewiesene Riechstörung (Marschner 2009).

Aufgrund dieser Ungenauigkeiten bei der Selbsteinschätzung des Riechvermögens gibt es viele verschiedene Tests, um die Riechfunktion der Patienten beurteilen zu können. Hierbei muss zwischen den psychophysischen und den elektrophysiologischen Funktionstests unterschieden werden.

Die Testung des Riechvermögens mit Hilfe psychophysischer Tests ist weit verbreitet, allerdings ist dabei die Mitarbeit des Patienten nötig (Hummel et al. 2007a).

Folgende Tests stellen quantitative, validierte Verfahren zur Untersuchung der Riechfunktion dar:

Die Riechstifte „Sniffin’ Sticks“, die auch bei dieser Studie zur Anwendung kamen (siehe Kapitel 4.2), der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), ein überschwelliger Identifikationstest mit 40 Düften, bei dem Duftstoff in Mikrokapseln enthalten ist und durch mechanisches Reiben mit einem Bleistift freisetzt wird, und der CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers), bei dem es sich um einen

Schwellentest für Butanol und einen Identifikationstest für 10 Düfte handelt (AWMF 2007). Mit diesen Tests wird das orthonasale Riechvermögen getestet.

Zudem gibt es noch Tests für das retronasale Riechvermögen, hier ist vor allem das validierte Verfahren mit Schmeckpulvern zu erwähnen. Dazu ist die Studie von Heilmann et al. zu nennen, in der ein Verfahren zur Einschätzung des retronasalen Riechvermögens entwickelt wurde. Des Weiteren wurde noch das retronasale und orthonasale Riechvermögen miteinander verglichen. Die Studie zeigte, dass sich für das Einschätzen des retronasalen Riechvermögens auch Normwerte erarbeiten ließen. (Heilmann et al. 2002).

Die elektrophysiologischen Tests, mit denen eine objektivierte Einschätzung des Riechvermögens durchführbar ist, werden nur in einigen Zentren eingesetzt, da ein relativ hoher apparativer Aufwand dafür nötig ist (Hummel et al. 2007a). Dazu gehört die Ableitung der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potenziale (OEP). Hierbei kommt ein Fluss-Olfaktometer zum Einsatz. Es werden Duftstoffe in die Nase geblasen, die ein ereigniskorreliertes Potenzial auslösen. Die Ableitung erfolgt mittels Elektroenzephalogramm (EEG).

Weiterhin ist es möglich, periphere Schleimhautpotenziale direkt von der Regio olfactoria abzuleiten, welche als Elektro-Olfaktogramme bezeichnet werden (Hummel et al. 2007a).

Außerdem gibt es noch die Methode der Funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), welche momentan aber nur in der Forschung Verwendung findet (Damm 2007). Hierbei wird der Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt (BOLD-Effekt) gemessen. Es kann festgestellt werden, wo die Aktivität im Gehirn bei bestimmten Stimulationen zunimmt, weil sich bei neuronaler Aktivität die Blutzufuhr in diesem Gebiet erhöht (Hummel et al. 2007a). Das Blut wird somit als endogenes Kontrastmittel verwendet (Damm 2007).

Ein weiteres Verfahren ist das Magnetic source imaging (MSI), welches eine Kombination aus MRT und Magnetoenzephalographie (MEG) ist. Dabei wird die magnetische Aktivität des Gehirns durch äußere Sensoren untersucht (Damm 2007).

Des Weiteren gibt es Studien, die die Effekte der tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus zeigen. Hummel et al. untersuchten das Riechvermögen von Parkinsonpatienten und den Einfluss der tiefen Hirnstimulation (Hummel et al. 2005). Die Bestimmung des Riechvermögens erfolgte mittels Sniffin' Sticks und die Messungen wurden sowohl mit Stimulation des Nucleus subthalamicus als auch ohne durchgeführt. Die tiefe Hirnstimulation hatte insbesondere Einfluss auf den Diskriminationstest, wohingegen sie keinen Effekt auf den Schwellentest hatte.

3 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Studie soll festgestellt werden, welchen Effekt Schnüffeltraining mit Neutralluft auf die SDI-Werte ausübt und ob sich Veränderungen des Volumens des BO und in der Riechbahn finden lassen.

Wie in Kapitel 2 dargestellt, wurden bereits in zahlreichen Studien die Auswirkungen von Riechtraining auf das Riechvermögen anosmischer und hyposmischer Personen untersucht. In dieser Pilotstudie soll dagegen geklärt werden, ob sich bei normal riechenden Probanden das Riechvermögen weiter verbessern und sich in der MRT eine Größenzunahme des VBO verzeichnen lässt. Zusätzlich wird eine mögliche morphologische Veränderung der sekundären zentralen Riechareale unter dem Schnüffeltraining (motorisches und sensorisches Training) mithilfe der VBM analysiert.

Es wird darauf geachtet, dass verschiedene Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen können, wie z. B. der Konsum von Nikotin, Medikamente oder Infektionen der oberen Nasenwege, zum Zeitpunkt der Messungen nicht vorliegen.

Zudem soll überprüft werden, ob ein Schnüffeltraining unter Aufsicht zu realisieren ist. Da die Probanden über einen Zeitraum von zwei Wochen dreimal pro Tag für den Versuchsleiter erreichbar sein sowie ihr Riechgefäß ständig mitführen müssen, ist eine hohe Compliance ihrerseits gefordert. Die gewonnenen Erkenntnisse können für Studien an hyp- und anosmischen Patienten als Grundlage dienen.

Das olfaktorische Epithel hat die einzigartige Fähigkeit sich zeitlebens zu regenerieren. Durch Riechtraining besteht eventuell die Möglichkeit die Überlebenszeit der zentralen Neurone zu verlängern (Witt und Hansen 2009). In Tierversuchen zeigte sich, dass sich das Volumen des BO reduziert, wenn Tiere ihres Riechsinnese beraubt werden. Dies geht mit einer Abnahme der Zellzahl einher. Damit kann der bulbären Neurogenese eine hohe Empfindlichkeit anerkannt werden im Vergleich zu der Aktivität der vom olfaktorischen Epithel ausgehenden sensorischen Einflüsse. Als Folge dessen ist auch die Möglichkeit einer Verbesserung der sensorischen Fähigkeiten gegeben (Hummel et al. 2007a).

4 Methodik

4.1 Studiendesign

In diese prospektive Studie wurden 50 freiwillig teilnehmende Probanden im Alter von 18 bis 35 Jahren eingeschlossen. Davon wurden 25 Probanden der Trainingsgruppe und 25 der Kontrollgruppe zugeteilt.

Die Daten der Kontrollgruppe wurden sowohl für diese Arbeit „Verbessert Schnüffeltraining an blanks das Riechvermögen bei normal riechenden Probanden?“ als auch für die Arbeit von Frau Beer mit dem Thema „Riechtraining bei normal riechenden Probanden mit zwei verschiedenen Riechstoffen?“ verwendet.

Die Teilnehmer mussten ein normales Riechvermögen angeben sowie beidseitig eine gute Nasendurchgängigkeit aufweisen und gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie war im Voraus von der Ethikkommission des UKJ unter der Bearbeitungsnummer 3517-07/12 genehmigt worden.

Ausgeschlossen wurden Probanden, bei denen ein akuter Infekt vorlag oder die an sinusnasalen, postviralen, posttraumatischen, kongenitalen oder neurodegenerativen Riechstörungen litten. Des Weiteren waren Probanden, die an einer akuten Allergie litten, die Medikamente einnahmen, welche die Vigilanz beeinträchtigen oder die Wahrnehmung von Gerüchen beeinflussen können sowie Personen mit neurologisch psychiatrischen Erkrankungen von der Studie ausgenommen. Ebenso konnten Personen mit internistischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus nicht teilnehmen.

Weitere Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren das Vorliegen struktureller Gehirnveränderungen und weniger als 27 Punkte im MMST.

Außerdem waren die Kontraindikationen für die Durchführung der MRT aus experimentellen Gründen zu beachten (Herzschrittmacher, Metallteile im Körper, Klaustrophobie u. a.).

Besonderes Ausschlusskriterium für die Trainingsgruppe war das Rauchen, da dies direkte Auswirkungen auf das Riechtraining haben könnte.

4.2 Sniffin' Sticks Riechtest

4.2.1 Allgemeines

In dieser Studie wurde für die Erfassung des Riechvermögens der standardisierte Riechtest „Sniffin' Sticks“ verwendet. Mit diesem wurde schon in früheren Studien gearbeitet, in denen seine hohe Test-Retest-Reliabilität und Validität nachgewiesen werden konnte z. B. Haehner et al. (2009) oder Hummel et al. (1997).

Laut Hummel et al. werden die Test-Retest-Reliabilität für den Schwellentest mit 0,61, für den Diskriminationstest mit 0,54 und für den Identifikationstest mit 0,73 angegeben (Hummel et al. 1997).

Nachfolgende Beschreibung des Sniffin' Sticks Riechtests greift auf die Darstellungen von Hummel et al. (2007a/2007b) zurück.

Mithilfe des Sniffin' Sticks Riechtests wird das orthonasale Riechvermögen ermittelt. Dieses psychophysische Testverfahren besteht aus drei Teilen: dem Schwellentest (S), dem Diskriminationstest (D) und dem Identifikationstest (I), die am Ende den zusammengefassten SDI-Score bilden.

Bei all diesen Tests gilt das „forced choice“-Prinzip, d. h. der Patient muss sich für eine Lösung entscheiden.

Es handelt sich bei den Sniffin' Sticks um 14 cm lange Filzstifte, die mit 4 ml Duftstoff gefüllt sind und dem Probanden für 2 bis 3 Sekunden jeweils im Abstand von 2 cm unter ein Nasenloch gehalten werden, während das andere Nasenloch mit einem Finger von unten zugehalten wird.

Der Riechtest beansprucht eine Untersuchungszeit von ca. 45 Minuten und es ist eine geruchsneutrale und geräuscharme Umgebung notwendig (siehe Anhang 3).

4.2.2 Der Schwellentest (engl.: threshold test)

Beim Schwellentest wird die Riechschwelle für n-Butanol bestimmt. Der Test umfasst 16 Triplets, wobei pro Triplet lediglich ein Stift n-Butanol enthält während die anderen beiden Stifte geruchsneutral sind. Stift 1 mit der höchsten Konzentration beinhaltet eine 4 %ige Butanolkonzentration, die dann in den nächsten Stiften 2 bis 16 in einem Verhältnis von jeweils 1:2 abnimmt, sodass Stift 16 noch eine Butanolkonzentration von 0,00012 % enthält.

Der Proband wird mit einer Schlafmaske verblindet, um eine visuelle Identifikation der Stifte zu unterbinden.

Es wird zunächst das rechte Nasenloch und im nächsten Durchgang das linke Nasenloch getestet. Der Proband hält sich mit einem Finger das nicht zu testende Nasenloch von unten zu. Vor Beginn der Testung wird der zu Untersuchende mit dem Duft vertraut gemacht. Daraufhin werden ihm nacheinander die drei Stifte eines Triplets angeboten. Die Reihenfolge der Stifte erfolgt randomisiert. Es wird zunächst bei einer geringen Konzentration n-Butanol begonnen. Kann der Proband das n-Butanol nicht von den geruchsneutralen Stiften unterscheiden, wird ihm das nächste Triplet mit einer höheren Konzentration angeboten. Wenn er den richtigen Stift erkennt, wird ihm das gleiche Triplet in veränderter Reihenfolge

noch einmal gegeben. Sobald der zu Untersuchende zweimal hintereinander den gleichen Butanolstift richtig erkennt, hat er die Riechschwelle überschritten und den ersten Wendepunkt erreicht. Nun wird die Konzentration des n-Butanols wieder verringert bis die Riechschwelle unterschritten wird und der Proband den Duft einmal nicht mehr korrekt zuordnen kann. Somit ist der zweite Wendepunkt erreicht. Dies wird sooft wiederholt bis sieben Wendepunkte ermittelt wurden. Die Riechschwelle wird aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte errechnet. Es können sich Werte von 1 bis 16 ergeben (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Beispiel zur Berechnung der Butanolschwelle

rechts						Verdünnung	links					
						1						
						2						
						3						
						4						
						5						
						6						
					xx	7						
xx				xx	x-	8		xx		xx		
	xx	xx		x-	xx	9	xx		-	xx	-	xx xx
-	x-		-			10	x-	x-		x-		-
						11						
-						12	-					
						13						
-						14	-					
						15						
						16						

Anm.: x = Stift richtig erkannt | - = Stift nicht erkannt | xx, x- = Wendepunkte

Rechnung zur Ermittlung des Schwellenwertes:

rechts: $(10+8+9+7):4 = 8,5$

links: $(10+8+10+9):4 = 9,25$

4.2.3 Der Diskriminationstest (engl.: discrimination test)

Wie der Schwellentest besteht auch der Diskriminationstest aus 16 Triplets. Zwei Stifte eines Triplets enthalten einen identischen Duftstoff, der dritte Stift weicht von diesem ab. Es wird getestet, inwiefern der Proband Gerüche voneinander unterscheiden kann. Dabei werden ihm (ebenfalls mit verbundenen Augen; zuerst rechtes Nasenloch, dann linkes Nasenloch) die drei Stifte eines Triplets in kurzen Zeitabständen nacheinander angeboten. Er muss sich entscheiden, welcher Stift sich von den anderen beiden unterschieden hat. Die Anzahl der richtig erkannten Triplets ergibt die Anzahl der Punkte. Somit ist hier eine Punktzahl von 0 bis 16 Punkte erreichbar.

4.2.4 Der Identifikationstest (engl.: identification test)

Beim Identifikationstest wird mit 16 Stiften untersucht, ob der Proband Gerüche bestimmten Deskriptoren zuordnen kann. Es wird wiederum zuerst das rechte und anschließend das linke Nasenloch getestet. Der Proband bekommt einen Stift angeboten und muss sich per „Multiple Choice-Prinzip“ unter vier Antwortmöglichkeiten für einen Deskriptor entscheiden. Die Anzahl der richtig erkannten Deskriptoren ergibt die Anzahl der Punkte. Es können 0 bis 16 Punkte erreicht werden.

4.2.5 SDI- Score (engl.: TDI- Score)

Die einzelnen Punktzahlen der oben beschriebenen Tests werden zu einem Summenwert zusammengefasst und ergeben den SDI-Score. Anhand des SDI-Scores können Patienten bzw. Probanden als normosmisch, hyposmisch oder anosmisch eingestuft werden. Als Grenzwert zwischen Normosmie und Hyposmie wird die zehnte Perzentile von Werten definiert, welche in Normstichproben 16- bis 35-Jähriger ermittelt wurden. Diese Werte basieren auf einer Studie, in der von 3.282 Personen die SDI-Scores erfasst wurden. Dabei lag eine Unterteilung in vier verschiedene Altersbereiche vor (Hummel et al. 2007b). Die Grenze für Normosmie 16- bis 35-Jähriger liegt für Frauen bei 30,5 und für Männer bei 29,5.

Den SDI-Score, der sich bei bilateraler Präsentation der Gerüche ergibt, entspricht dem SDI-Score der Nasenseite mit der besseren Leistung (Katotomichelakis et al. 2007).

4.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Zur Evaluierung kognitiver Auffälligkeiten bzw. Einschränkungen wurde bei den Probanden der MMST angewendet (Folstein et al. 1975).

Der Test schließt elf Fragen ein und dauert ca. fünf bis zehn Minuten. Er konzentriert sich auf kognitive Aspekte mentaler Funktionen. Es ist ein kurzer Test, der keine vollständige Demenz-Diagnostik enthält, aber dennoch breite Anwendung im Klinikalltag findet. Er fungiert dabei als Screening-Test zur Erstbeurteilung kognitiver Defizite.

Validität und Reliabilität sind für diesen Test dokumentiert worden (Folstein et al. 1975).

Er wird in zwei Abschnitte unterteilt. Im ersten Teil werden Orientierung, Erinnerung und Aufmerksamkeit getestet. Es kann eine Punktzahl von 21 Punkten erreicht werden. Im zweiten Abschnitt werden das Können, Dinge zu benennen, verbale und geschriebene Anweisungen zu befolgen, spontan einen Satz zu schreiben und eine Figur abzumalen untersucht. Eine Punktzahl von neun kann erreicht werden. Zusammengerechnet ergibt sich eine Maximalpunktzahl von 30 Punkten (Folstein et al. 1975).

Bei Vorliegen einer Punktzahl ≥ 27 Punkte gilt eine Demenz als unwahrscheinlich.

4.4 MRT-Datenerhebung

Die MRT-Datenerhebung erfolgte an einem 3,0 Tesla MRT (Magnetom TrioTrim System, Siemens, Erlangen/ Deutschland). Es wurde eine 12-Kanal-Empfangs-Kopfspule angewendet. Zunächst wurde ein Planungsscan in allen Raumebenen durchgeführt. Anschließend wurden bei den Probanden räumlich gut aufgelöste T1-gewichtete MRT-Datensätze in Form einer dreidimensionalen MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging) aufgenommen (Echozeit 3,03 ms, Repetitionszeit 2300 ms, flip-angle 9°, 192 Schichten, Schichtdicke 1 mm, Bildmatrix 256 x 256 mm, isotrope Voxel mit einer Kantenlänge von 1 mm, Aufnahmezeit 5:20 min).

Alle Untersuchungen erfolgten am gleichen Scanner mit jeweils identischem Messprotokoll.

Die MRT-Datensätze wurden von einem Radiologen gesichtet und auf morphologische Auffälligkeiten hin untersucht.

Daraufhin wurde die CISS- (constructive interference in steady state) Sequenz aufgenommen (Echozeit 6,09 ms, Repetitionszeit 12,18 ms, flip-angle 50°, 52 Schichten, Schichtdicke 1 mm, Bildmatrix 210 mm x 210 mm, isotrope Voxel mit einer Kantenlänge von 1 mm, Aufnahmezeit 8:08 min).

Es folgte noch die Aufnahme von zwei weiteren Sequenzen, die aber für diese Doktorarbeit nicht relevant sind.

4.5 Datenauswertung

4.5.1 Bulbusvolumetrie

Die MRT ist eine hervorragende Untersuchung, um das Volumen des BO zu beurteilen (Buschhuter et al. 2008, Haehner et al. 2008). Verwendet wurde dafür vor allem der coronare Schnitt der MRT Bilder. Zum Überprüfen der Genauigkeit der Abmessungen ist zusätzlich auf den sagittalen Schnitt zurückgegriffen worden.

Die Volumenmessungen der rechten und linken Seite des BO erfolgten von Hand (Buschhuter et al. 2008). Um den BO sichtbar zu machen, wurde eine dreidimensionale Sequenz (CISS: constructive interference in steady state) verwendet (siehe Kapitel 4.4).

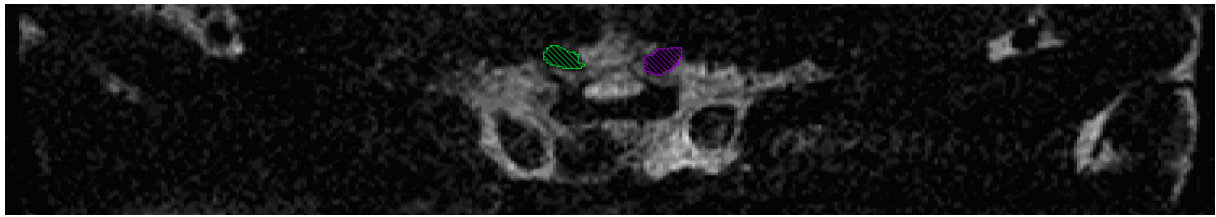
Das Volumen wurde planimetrisch per Hand vermessen (Fläche in mm²), indem die Flächen des BO nachgezeichnet (siehe Abb. 4, 5, 6) und anschließend summiert wurden. Durch Multiplikation mit der Schichtdicke ergibt sich das Volumen in Kubikmillimetern (Rombeaux et al. 2010).

Abbildung 3: Coronal T2 weighted magnetic resonance image of the olfactory bulb (arrowheads)



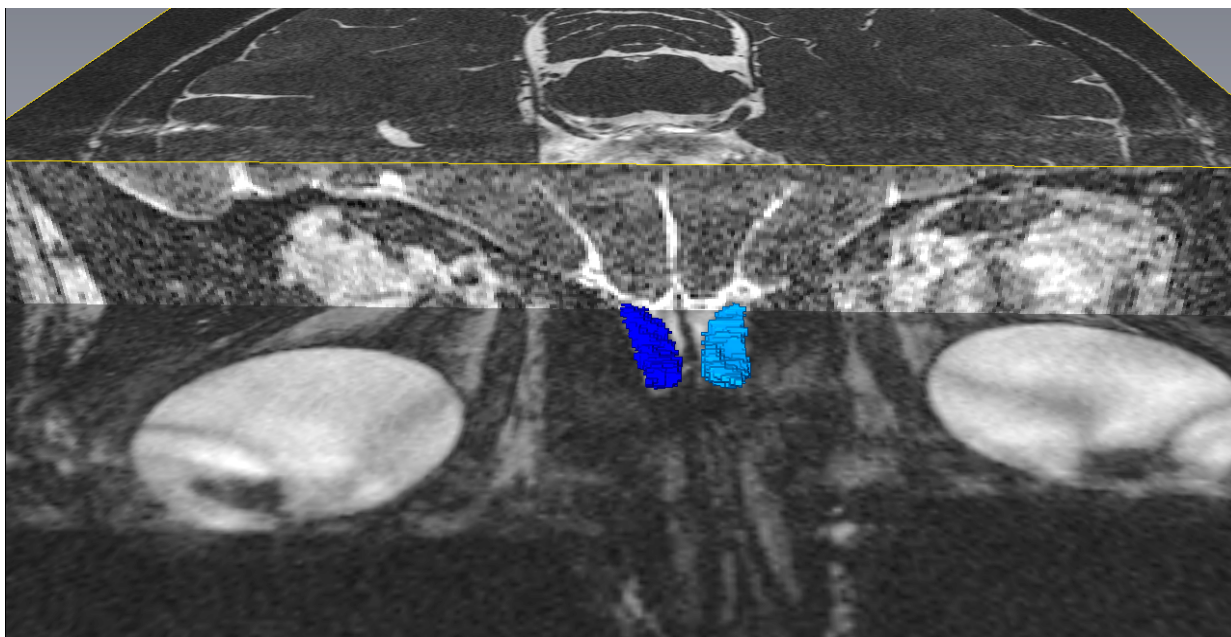
Quelle: Haehner et al. 2008

Abbildung 4: Ausmessung des Bulbus olfactorius eines Probandens der hier dargestellten Studie



Anmerkung: hier beispielhaft die Einzeichnung einer Schicht des Bulbus olfactorius (grün: rechter BO, violett: linker BO)

Abbildung 5: 3D-Aufnahme der Ausmessung des Volumens des Bulbus olfactorius eines Probanden der vorliegenden Arbeit



Anmerkung: dunkelblau: VBO rechts, hellblau VBO links

4.5.2 Voxelbasierte Morphometrie

In dieser Studie wurde zur Datenauswertung auch die VBM angewandt. Hierfür wurde die MP-RAGE Sequenz verwendet (siehe Kapitel 4.4). Mit dieser Methode kann in vivo die Charakterisierung von Gehirnen, insbesondere ihrer strukturellen Eigenschaften, vorgenommen werden. Sie untersucht die lokale Gewebeverteilung vor allem von weißer und grauer Substanz sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit (Pieperhoff et al. 2007).

Die VBM bietet im Vergleich zur manuellen Volumetrie den Vorteil einer untersuchungsunabhängigen Ganzhirnanalyse mit einer möglichen Differenzierung von Veränderungen der grauen und weißen Substanz und ist somit ein geeignetes Verfahren, um zuverlässig Anteile des olfaktorischen Systems abzubilden (Bitter et al. 2011a). Des Weiteren ist die VBM besonders nützlich bei feinen Veränderungen der Gehirnstruktur in

Zusammenhang mit zahlreichen Erkrankungen, die mit neuronaler und psychiatrischer Dysfunktion einhergehen (Mechelli et al. 2005).

Der Begriff Voxel setzt sich aus den Begriffen „volumetric“ und „pixel“ zusammen und beschreibt damit ein dreidimensionales Volumenelement eines MRT-Datensatzes.

Die voxelbasierte Morphometrie schließt folgende Schritte ein:

- Normalisierung der MRT- Datensätze in den gleichen stereotaktischen Raum
- Segmentierung der räumlich normalisierten Bilder in graue und weiße Substanz
- Glättung der Bilder der weißen und grauen Substanz

Anschließend erfolgt eine statistische Analyse, um signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu lokalisieren (Mechelli et al. 2005).

Das Ergebnis dieser Methode ist eine statistische parametrische Karte, die die Regionen zeigt, in der sich die Konzentration der grauen Substanz signifikant zwischen beiden Gruppen unterscheidet (siehe Abbildung 6) (Ashburner und Friston 2000).

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte näher erläutert. Um die verschiedenen Gehirne der einzelnen Probanden miteinander vergleichen zu können, wird mit Hilfe der stereotaktischen Normalisierung eine Anpassung der Probandendaten an ein standardisiertes Referenzgehirn vorgenommen. Als Referenzgehirn kann ein individuelles oder auch ein gemitteltes Gehirn dienen (Pieperhoff et al. 2007). In dieser Studie wurde das MNI-Normalhirn (Montreal Neurological Institute) als Referenzgehirn verwendet. Die Angleichung an das Referenzgehirn erfolgt mit linearer affiner und nichtlinearer Transformation (Ashburner und Friston 2000). Die makroanatomischen Unterschiede zwischen den transformierten Datensätzen der Gehirne und des Referenzgehirns sind dadurch möglichst gering, allerdings lässt sich die mikroanatomische Struktur der transformierten Gehirne nicht genau anpassen (Pieperhoff et al. 2007).

Darauf folgt die Segmentierung. Die stereotaktisch normalisierten Bilder werden nun jeweils in die Anteile grauer und weißer Substanz sowie die CSF getrennt (Mechelli et al. 2005).

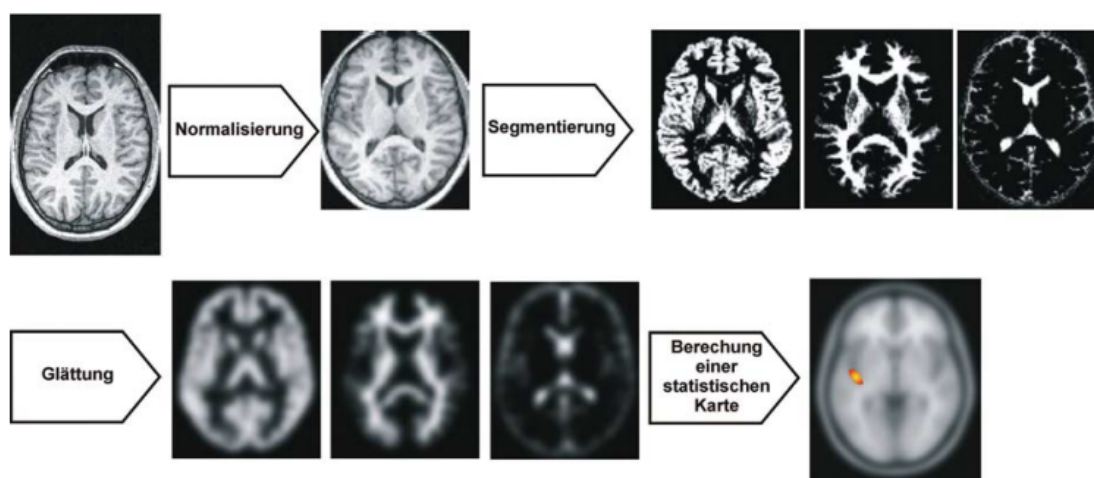
Es ist wichtig, dass die Auflösung dabei so hoch wie möglich ist (Ashburner und Friston 2000).

Bei der Glättung wird das Gehirn in die entsprechenden interessanten Kompartimente eingeteilt und zu jedem Kompartiment wird eine entsprechende Karte erzeugt, die für jedes Voxel die Zugehörigkeit zu dem entsprechenden Kompartiment angibt. Dabei wird auf diese Karten ein Gauß- Filter angewendet, üblicherweise mit einer Breite von 12 mm (Pieperhoff et al. 2007). Die Glättung der Datensätze hat den Effekt, dass eine sehr gute Normalverteilung

erreicht wird, wodurch sich wiederum eine hohe Validität des Verfahrens ergibt (Ashburner und Friston 2000).

Für die statistische Analyse werden nun die gefilterten Datensätze voxelweise miteinander überlagert. Aus den Daten der einzelnen Probanden können, mittels Modulation mit der Jacobi-Determinante, Volumenwerte für die untersuchten Strukturen errechnet werden. Dadurch werden Unterschiede der residuellen Gewebszusammensetzung sichtbar (Pieperhoff et al. 2007).

Abbildung 6: Vereinfachtes Beispiel eines Schemas zur VBM



Anm.: Normalisierung mit einem Referenzdatensatz; Segmentierung in die drei Gewebeklassen: Graue und weiße Substanz und zerebrospinaler Liquor, Glättung der drei Datensätze mit einem Gauß-Filter, Errechnung einer statistischen Karte

Quelle: Pieperhoff et al. 2007

4.6 Durchführung

Die Teilnehmersuche erfolgte über Ansprechen von Studenten und Bekannten, über Aushänge auf dem Campus, im Klinikum und in der Bibliothek sowie über einen E-Mail-Aufruf über den medizinischen Verteiler.

Alle Probanden wurden zunächst über den genauen Ablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, welche zuvor von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena bewilligt wurde (Bearbeitungsnummer 3517-07/12).

Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 durchgeführt. Die Daten der Studie wurden prospektiv erhoben und analysiert.

Die Probanden mussten die in Kapitel 4.1 genannten Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Um eine ausreichende Teilnehmerzahl sicherzustellen, gab es eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 15 Euro für die Trainingsgruppe und fünf Euro für die Kontrollgruppe.

Die Studie wurde in zwei Sitzungen im Abstand von 14 Tagen durchgeführt. Zwischen den Sitzungen durchliefen die Teilnehmer der Trainingsgruppe ein tägliches Schnüffeltraining (Abbildung 7).

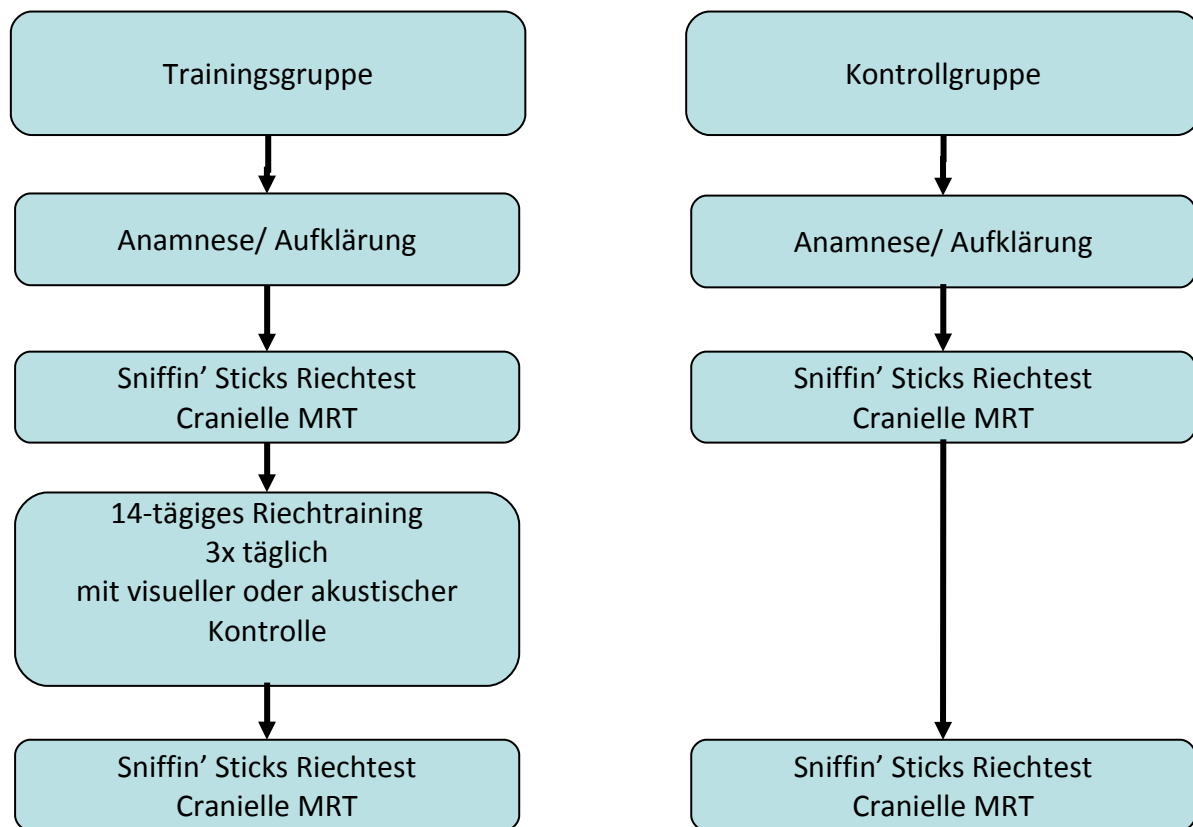
Bei der ersten Sitzung wurde der Proband mündlich und schriftlich hinsichtlich des Zwecks und Ablaufs des Versuchs aufgeklärt. Des Weiteren erfolgte eine Anamnese bzgl. Allergien, akuter Infekte, verschiedener Erkrankungen, die das Riechvermögen einschränken (z. B. M. Parkinson), angeborener Fehlbildungen sowie der Medikamenteneinnahme. Die Trainingsgruppe wurde zusätzlich nach ihrem Rauchverhalten befragt. Anschließend folgten der MMST und die Riechtestung mittels Sniffin' Sticks.

Nach ausführlicher radiologischer Aufklärung erfolgte die Untersuchung in der 3,0 Tesla MRT des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena.

Außerdem wurde den Probanden der Trainingsgruppe erklärt, dass sie an einem Schnüffeltraining teilnehmen werden. An 14 Tagen wurde dreimal täglich 20 Sekunden an einer leeren, sauberen, geruchsneutralen Weithals-Glasflasche (100 ml) unter Kontrolle durch den Versuchsleiter geschnüffelt. Die Überprüfung erfolgte entweder visuell (direkt im Gegenüber) oder akustisch (über Mobiltelefon). Der Studienleiter rief dreimal täglich zu festgelegten Uhrzeiten seine Probanden an oder traf sich mit ihnen. Von den Probanden wurde verlangt, dass sie laut und deutlich an der Glasflasche schnüffeln. Somit konnte der Versuchsleiter die Schnüffelgeräusche auch am Telefon gut wahrnehmen und sich von der korrekten Ausführung des Trainings überzeugen.

An Tag 15 fand die zweite Sitzung statt und es wurden wieder die SDI-Werte der Probanden mit Hilfe des Sniffin' Sticks Test erhoben und eine MRT durchgeführt.

Danach waren die Untersuchungen für die Probanden abgeschlossen.

Abbildung 7: Studienablauf

4.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die Verarbeitung der Probandendaten erfolgte auf einem Computer mit Windows 7 Betriebssystem. Zur Erstellung von Tabellen und Abbildungen wurde Excel 2003 verwendet und zur Textverarbeitung kam Word 2003 zur Anwendung. Die Erstellung des Literaturverzeichnisses erfolgte mit dem Programm EndNote X5 und die Zitationsweise wurde gemäß den Vorgaben der Friedrich-Schiller-Universität Jena gewählt (jenamed).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 21.0.

Zur Einteilung der Daten wurde folgendes Schema verwendet (siehe Abbildung 8):

Abbildung 8: Schema zur Einteilung der Daten

Gruppe		Variable		Seite*	Zeitraum	
T	Trainingsgruppe	SDI	SDI-Score	r	t1	Tag 1
K	Kontrollgruppe	S	Schwellenwert	l	t2	Tag 15
		D	Diskriminationswert		diff	Differenz zwischen Tag 15 und Tag 1
		I	Identifikationswert			
		VBO	Volumen des BO			

* nur bei Untersuchungen beider Nasenseiten bzw. Bulbi getrennt voneinander

Um festzustellen, ob die Differenzen zwischen Tag 1 und Tag 15 je Gruppe verschieden sind, wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Studie bei $p < 0,05$ gesetzt. Wurde dieser Wert unterschritten, war von statistisch signifikanten Resultaten auszugehen. Dieser Test wurde angewendet, wenn eine Normalverteilung vorlag.

Bei der Stichprobe, bei der keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Stichproben, bei denen keine Normalverteilung vorlag

Test	Stichproben ohne Normalverteilung
SDI beider Nasenseiten	▶ TSDI_1_t1
D beider Nasenseiten	▶ TD_1_t2 ▶ KD_r_t1 ▶ KD_r_t2
I beider Nasenseiten	▶ TI_r_t1 ▶ KI_r_t1 ▶ TI_r_t2 ▶ KI_r_t2 ▶ TI_l_t1 ▶ KI_l_t1 ▶ TI_l_t2 ▶ KI_l_t2 ▶ TI_r_diff ▶ KI_r_diff ▶ TI_l_diff ▶ KI_l_diff
I der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2	▶ TI_t1 ▶ KI_t1 ▶ TI_t2 ▶ KI_t2 ▶ TI_diff ▶ KI_diff
S bei Hyposmikern	▶ TS_t1
D bei Hyposmikern	▶ TD_t1 ▶ TD_t2
I bei Hypsomikern	▶ TI_t1
VBO beider Bulbusseiten	▶ KVBO_1_t1 ▶ KVBO_1_t2 ▶ KVBO_1_diff
VBO der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2	▶ KVBO_t1
VBO der hyposmischen SDI-Werte	▶ KVBO_t2

Um zu analysieren, ob sich ein Unterschied zwischen Trainingsgruppe und Kontrollgruppe ergab, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet (bei Normalverteilung). Auch hier wurde das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ angesetzt, bei dessen Unterschreiten von statistisch signifikanten Resultaten auszugehen ist.

Der Wilcoxon Test wurde verwendet, wenn keine Normalverteilung vorlag.

Die Daten der VBO wurden mittels des Programms Avizo fire – Version 8.0 in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde analysiert.

Die VBM Auswertung erfolgte mithilfe von SPM 8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Hierbei wurde die VBM mittels der implementierten VBM8-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) unter Anwendung der Standardparameter durchgeführt (Bitter et al. 2011a).

Zur Berechnung der Korrelation zwischen SDI und VBO wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt und bei einem Ergebnis mit $p < 0,05$ ist von einer statistisch signifikanten Korrelation auszugehen.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs. Der Koeffizient kann Werte zwischen - 1 und + 1 annehmen. Ist er 0, liegt kein Zusammenhang zwischen den Variablen vor. Bei Werten > 0 besteht ein gleichsinniger Zusammenhang, bei Werten < 0 ein gegensinniger Zusammenhang. Umso näher die Werte bei 0 liegen, desto schwächer ist der Zusammenhang (Weiß 2010).

5 Ergebnisse

5.1 Kollektive

5.1.1 Gesamtkollektiv

Zum Ermitteln der Ergebnisse wurden Daten von 25 Probanden der Trainings- sowie 25 der Kontrollgruppe verwendet.

Die Stichprobe der Kontrollgruppe ist auf 28 Probanden erhöht worden, weil drei Probanden von vornherein ausgeschlossen werden mussten, da sie die zweite Testung an Tag 15 abgelehnt hatten.

In einem Anamnesebogen wurden die Teilnehmer bzgl. der Einschluss- und Ausschlusskriterien befragt. Nach eigenen Angaben erfüllten sie die Einschlusskriterien und es lagen keine Ausschlusskriterien vor.

Die Probanden der Trainingsgruppe waren zu 72 % weiblich und zu 28 % männlich. In der Kontrollgruppe lag die Verteilung bei 80 % weiblich und 20 % männlich. Je nach Test mussten die Daten einiger Probanden von der Auswertung ausgeschlossen werden, was unter anderem durch technische Fehler bedingt war.

Das Alter der Probanden der Trainingsgruppe lag zwischen 22 und 32 Jahren mit einem Mittelwert von 24,6 Jahren. In der Kontrollgruppe lag das Alter der Probanden zwischen 20 und 32 mit einem Mittelwert von 23,9 Jahren.

5.1.2 Kollektiv für den SDI-Test

In die statistische Auswertung der gewonnenen Daten beim SDI-Test wurden alle Probanden der Trainings- und Kontrollgruppe einbezogen (siehe Kapitel 5.1.1)

5.1.3 Kollektiv zum Berechnen der Test-Retest-Reabilität

Zum Berechnen der Test-Retest-Reabilität wurden die 25 Probanden der Kontrollgruppe eingeschlossen.

5.1.4 Kollektiv für die Bulbusvolumetrie

In die statistische Auswertung der Bulbusvolumetrie wurden 22 Probanden der Trainingsgruppe und 21 Probanden der Kontrollgruppe eingeschlossen. Hierbei erfolgte der Ausschluss der Probanden während der Auswertung, da bei diesen sieben Probanden, die Sequenzen verwackelt waren und sich der BO nicht ausmessen ließ.

Bei der Bulbusvolumetrie lag das Alter der Probanden der Trainingsgruppe zwischen 22 und 32 Jahren mit einem Mittelwert von 24,7 Jahren. Dabei waren 73 % der Probanden weiblich

und 27 % männlich. In der Kontrollgruppe lag das Alter der Probanden zwischen 20 und 32 mit einem Mittelwert von 24 Jahren. Dabei waren 86 % der Probanden weiblich und 14 % männlich.

5.1.5 Kollektiv für die VBM

In die statistische Auswertung der VBM wurden 24 Probanden der Trainingsgruppe und 23 Probanden der Kontrollgruppe eingeschlossen. Aufgrund eines Kommunikationsfehlers mit der durchführenden Medizinisch-technischen Angestellten konnte keine Auswertung aller Probanden erfolgen, da einige Sequenzen fehlten.

5.2 Ergebnisse des MMST

Der Mittelwert über alle Probanden beim MMST lag für die Trainingsgruppe bei 29,8 Punkten mit einer Spannbreite zwischen 28 und 30 Punkten und für die Kontrollgruppe bei 29,4 Punkten mit einer Spannbreite zwischen 27 und 30 Punkten. Somit ergab sich für beide Gruppen eine uneingeschränkte kognitive Funktion und alle Probanden erfüllten die Voraussetzung zum Einschluss in die Studie.

5.3 Ergebnisse des SDI-Tests

Die SDI-Tests der 50 Probanden wurden für beide Nasenseiten getrennt durchgeführt und nach 14 Tagen wiederholt.

SDI getrennt für beide Nasenseiten

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich für die nachfolgend genannten Stichproben eine Normalverteilung. Die Normalverteilung ist bei $p > 0,05$ gegeben.

Trainingsgruppe: SDI rechte Nasenseite Tag 1 (TSDI_r_t1), SDI rechte Nasenseite Tag 15 (TSDI_r_t2), SDI linke Nasenseite Tag 15 (TSDI_l_t2), Differenz rechte Nasenseite (Differenz Tag 15 zu Tag 1) (TSDI_r_diff), Differenz linke Nasenseite (Differenz Tag 15 zu Tag 1) (TSDI_l_diff).

Kontrollgruppe: KSDI_r_t1, KSDI_r_t2, KSDI linke Nasenseite Tag 1 (KSDI_l_t1), KSDI_l_t2, KSDI_r_diff, KSDI_l_diff.

Bei der Stichprobe TSDI_l_t1 lag keine Normalverteilung vor. Es wird im Weiteren zusätzlich zum Mittelwert auch der Median angegeben, da bei diesem mögliche Ausreißer weniger ins Gewicht fallen. Zusätzlich erfolgt die Angabe des Interquartilbereichs.

Zunächst wurden die Differenzen der Mittelwerte zwischen Tag 1 und Tag 15 für beide Gruppen ermittelt. In der Trainingsgruppe verbesserte sich das Riechvermögen auf beiden Nasenseiten statistisch signifikant (rechte Nasenseite $p = 0,02$; linke Nasenseite $p < 0,001$). Der SDI-Score der rechten Nasenseite verbesserte sich bei 19 Probanden, ein Proband erzielte an beiden Tagen die gleichen SDI-Werte und fünf Probanden waren an Tag 15 schlechter. Der SDI-Score der linken Nasenseite verbesserte sich bei 21 Probanden von Tag 1 zu Tag 15. Bei vier Probanden ergab sich an Tag 15 ein schlechterer SDI-Wert.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens (rechte Nasenseite $p = 0,47$; linke Nasenseite $p = 0,1$). In der Kontrollgruppe ergaben sich für die rechte Nasenseite bei 15 Probanden bessere Messwerte an Tag 15, zwei Probanden erreichten den gleichen SDI-Wert wie an Tag 1 und acht Probanden verschlechterten sich. Für die linke Nasenseite wurden bei 15 Probanden bessere Werte an Tag 15 gemessen, einer bestätigte seinen Anfangswert und neun Teilnehmer wiesen schlechtere Werte auf.

Die Probanden erzielten im SDI-Test eine Spanne zwischen 26 und 40,75 Punkten in der Trainingsgruppe und zwischen 24,25 und 40,5 in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte beider Nasenseiten

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
SDI_r_diff	1,88	3,65	-5 bis 9,5	0,49	3,08	-5,5 bis 8,25
SDI_l_diff	2,76	3,19	-2,75 bis 8,75	1,38	3,99	-7,5 bis 7
SDI_r_t1	31,84	3,38	26,5 bis 40,75	33,13	3,52	24,25 bis 40,5
SDI_l_t1	32,23	3,35	26,5 bis 37,25	31,73	4,23	24,75 bis 40,25
SDI_r_t2	33,72	3,19	26 bis 39	33,62	3,26	27,25 bis 40,5
SDI_l_t2	34,99	3,03	28 bis 39,5	33,11	3,28	27,5 bis 38,25
	Median	IQB*	Range	Median	IQB	Range
SDI_r_diff	1,75	3,88	-5 bis 9,5	0,75	2,75	-5,5 bis 8,25
SDI_l_diff	3,5	4,5	-2,75 bis 8,75	2,5	5,88	-7,5 bis 7
SDI_r_t1	31,5	5	26,5 bis 40,75	33	4,38	24,25 bis 40,5
SDI_l_t1	33,5	6,88	26,5 bis 37,25	31,25	5,5	24,75 bis 40,25
SDI_r_t2	33,75	4	26 bis 39	33,25	4,88	27,25 bis 40,5
SDI_l_t2	35	5	28 bis 39,5	33,75	5,88	27,5 bis 38,25

*IQB = Interquartilbereich

Der Vergleich beider Gruppen miteinander (z. B. Tag 1 der Trainingsgruppe mit Tag 1 der Kontrollgruppe) zeigte, dass sich das Riechvermögen der linken Nasenseite (SDI_l_t2) im

Gruppenergebnis nach dem 14-tägigen Schnüffeltraining im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schnüffeltraining bedeutsam besserte ($p = 0,04$) (siehe Tabelle 4). Die restlichen Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4: Vergleich der Änderung des SDI-Wertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
SDI_r_t1	Kontrollgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,18
SDI_l_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,42
SDI_r_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,92
SDI_l_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,04
SDI_r_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,14
SDI_l_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,18

Schwellenwerte beider Nasenseiten

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für alle Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Schwellenwert für die linke Nasenseite statistisch signifikant, auf der rechten Nasenseite wurde die statistische Signifikanz knapp verfehlt (rechte Nasenseite $p = 0,09$; linke Nasenseite $p = 0,005$). Der Schwellenwert der rechten Nasenseite verbesserte sich bei 15 Probanden, zwei Probanden erzielten an beiden Tagen den gleichen Schwellenwert und acht Probanden waren an Tag 15 schlechter. Der Schwellenwert der linken Nasenseite verbesserte sich bei 20 Probanden von Tag 1 zu Tag 15. Bei fünf Probanden ergab sich an Tag 15 ein schlechterer Schwellenwert.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine statistische Signifikanz für das Riechvermögen (rechte Nasenseite $p = 0,16$; linke Nasenseite $p = 0,75$). In der Kontrollgruppe ergaben sich für die rechte Nasenseite bei 14 Probanden bessere Messwerte an Tag 15, ein Proband erreichte den gleichen Schwellenwert wie an Tag 1 und zehn Probanden verschlechterten sich. Für die linke Nasenseite wurden bei zwölf Probanden bessere Werte an Tag 15 gemessen, einer bestätigte seinen Anfangswert und zwölf Teilnehmer wiesen schlechtere Werte auf. Die Mittelwerte/Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 5: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte beider Nasenseiten

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
S_r_diff	0,64	1,8	-4 bis 3,75	0,53	1,83	-3,25 bis 4,25
S_l_diff	1,4	2,25	-4 bis 5,75	0,14	2,2	-3,5 bis 4
S_r_t1	6,64	1,19	3,5 bis 9,25	6,61	1,53	3,5 bis 10,5
S_l_t1	5,91	1,98	2,5 bis 10,25	6,29	1,67	3,5 bis 10,25
S_r_t2	7,28	1,81	3 bis 10,25	7,14	1,75	3,5 bis 10,5
S_l_t2	7,31	1,85	3 bis 10,5	6,43	1,96	3,25 bis 9,75
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
S_r_diff	0,5	2,5	-4 bis 3,75	0,75	2,88	-3,25 bis 4,25
S_l_diff	1,5	3,5	-4 bis 5,75	0	3	-3,5 bis 4
S_r_t1	6,5	1	3,5 bis 9,25	6,5	2	3,5 bis 10,5
S_l_t1	5,75	3	2,5 bis 10,25	6	2	3,5 bis 10,25
S_r_t2	7,5	2	3 bis 10,25	6,75	2,5	3,5 bis 10,5
S_l_t2	7,75	3	3 bis 10,5	6,75	3,25	3,25 bis 9,75

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigte, dass die Unterschiede der Schwellenwerte auf beiden Nasenseiten nicht statistisch signifikant sind. Lediglich der Riechgewinn verfehlte im Gruppenvergleich auf der linken Nasenseite nur knapp die statistische Signifikanz (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Änderung des Schwellenwertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
S_r_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,94
S_l_t1	Kontrollgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,47
S_r_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,78
S_l_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,11
S_r_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,83
S_l_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,05

Diskriminationswerte beider Nasenseiten

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für folgende Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe keine Normalverteilung: TD_l_t2, KD_r_t1, KD_r_t2.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert für die linke Nasenseite statistisch signifikant, auf der rechten Nasenseite wurde die statistische Signifikanz knapp verfehlt (rechte Nasenseite $p = 0,09$; linke Nasenseite $p = 0,02$). Der Diskriminationswert der rechten Nasenseite verbesserte sich bei 14 Probanden, zwei Probanden erzielten an beiden Tagen den gleichen Diskriminationswert und neun Probanden waren an Tag 15 schlechter.

Der Diskriminationswert der linken Nasenseite verbesserte sich bei 15 Probanden von Tag 1 zu Tag 15. Bei sieben Probanden ergab sich an Tag 15 ein schlechterer Diskriminationswert und drei Probanden erreichten an Tag 15 den gleichen Tag Wert wie an Tag 1.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine statistische Signifikanz für das Riechvermögen (rechte Nasenseite $p = 0,8$; linke Nasenseite $p = 0,07$). In der Kontrollgruppe ergaben sich für die rechte Nasenseite bei neun Probanden bessere Messwerte an Tag 15, sechs Probanden erreichten den gleichen Diskriminationswert wie an Tag 1 und zehn Probanden verschlechterten sich. Für die linke Nasenseite wurden bei 13 Probanden bessere Werte an Tag 15 gemessen, fünf bestätigten ihren Anfangswert und sieben Teilnehmer wiesen schlechtere Werte auf. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte beider Nasenseiten

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
D_r_diff	0,88	2,47	-4 bis 6	-0,3	2,64	-7 bis 5
D_l_diff	1,12	2,13	-2 bis 5	0,92	2,47	-4 bis 6
D_r_t1	10,88	2,28	6 bis 16	12,38	1,98	8 bis 15
D_l_t1	11,96	1,88	9 bis 16	11,12	2,54	7 bis 16
D_r_t2	11,76	2,15	7 bis 15	12,08	2,4	7 bis 15
D_l_t2	13,08	1,75	11 bis 16	12,04	1,95	9 bis 15
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
D_r_diff	1	3,5	-4 bis 6	0	2	-7 bis 5
D_l_diff	1	4	-2 bis 5	1	4	-4 bis 6
D_r_t1	11	3	6 bis 16	12	3	8 bis 15
D_l_t1	12	2,5	9 bis 16	11	4	7 bis 16
D_r_t2	12	3	7 bis 15	13	3,5	7 bis 15
D_l_t2	13	3	11 bis 16	12	3,5	9 bis 15

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigte, dass die Diskrimination der rechten Nasenseite (D_r_t1) vor dem Riechtraining einen statistisch signifikant höheren Wert in der Kontrollgruppe verglichen mit der Trainingsgruppe ($p = 0,01$) erreichte. Die restlichen Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Änderung des Diskriminationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

Messzeit-punkt	Mittelwert/ Median größer in:	Testverfahren	p-Wert
D_r_t1	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,01
D_l_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,19
D_r_t2	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,54
D_l_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,12
D_r_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,12
D_l_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,76

Identifikationswerte beider Nasenseiten

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für keine Stichprobe der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Identifikationswert weder für die linke noch die rechte Nasenseite statistisch signifikant (rechte Nasenseite $p = 0,1$; linke Nasenseite $p = 0,25$). Der Identifikationswert der rechten Nasenseite verbesserte sich bei neun Probanden, elf Probanden erzielten an beiden Tagen den gleichen Identifikationswert und fünf Probanden waren an Tag 15 schlechter. Der Identifikationswert der linken Nasenseite verbesserte sich bei elf Probanden von Tag 1 zu Tag 15. Bei sechs Probanden ergab sich an Tag 15 ein schlechterer Identifikationswert und acht Probanden erreichten an Tag 15 den gleichen Wert wie an Tag 1.

In der Kontrollgruppe zeigte sich keine statistische Signifikanz für das Riechvermögen (rechte Nasenseite $p = 0,65$; linke Nasenseite $p = 0,1$). In der Kontrollgruppe ergaben sich für die rechte Nasenseite bei fünf Probanden bessere Messwerte an Tag 15, 14 Probanden erreichten den gleichen Identifikationswert wie an Tag 1 und sechs Teilnehmer verschlechterten sich. Für die linke Nasenseite ergaben sich bei zehn Probanden bessere Werte an Tag 15, zehn bestätigten ihren Anfangswert und fünf Teilnehmer wiesen schlechtere Werte auf. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: Mittelwerte der Identifikationswerte beider Nasenseiten

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
I_r_diff	0,48	1,33	-1 bis 4	0,2	1,35	-2 bis 4
I_l_diff	0,24	1,2	-3 bis 3	0,32	0,95	-1 bis 2
I_r_t1	14,2	1,19	12 bis 16	14,2	1,55	10 bis 16
I_l_t1	14,36	1,11	12 bis 16	14,32	1,38	10 bis 16
I_r_t2	14,68	1,22	12 bis 16	14,4	1,38	11 bis 16
I_l_t2	14,6	1,22	11 bis 16	14,64	1,08	12 bis 16
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
I_r_diff	0	1	-1 bis 4	0	0,5	-2 bis 4
I_l_diff	0	1,5	-3 bis 3	0	1	-1 bis 2
I_r_t1	14	1,5	12 bis 16	15	2	10 bis 16
I_l_t1	14	1	12 bis 16	14	1,5	10 bis 16
I_r_t2	15	2	12 bis 16	14	1,5	11 bis 16
I_l_t2	15	2	11 bis 16	15	1,5	12 bis 16

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Änderung des Identifikationswert zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
I_r_t1	identisch	Mann-Whitney-U-Test	0,67
I_l_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,95
I_r_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,57
I_l_t2	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,98
I_r_diff	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,34
I_l_diff	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,92

SDI der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Es wurde getestet, ob statistisch signifikante Ergebnisse entstehen, wenn die Daten der schlechteren Nasenseite zum Zeitpunkt t1 mit den Daten der gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2 verglichen werden.

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für alle Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich das Riechvermögen statistisch signifikant ($p < 0,001$).

24 Probanden verbesserten sich und ein Proband hatte an Tag 15 schlechtere Messwerte.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich das Riechvermögen ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$). 19 Probanden verbesserten sich, ein Proband erreichte an Tag 15 den gleichen SDI-Wert und fünf Probanden verschlechterten sich.

Die Probanden erzielten im SDI-Test eine Spanne zwischen 26,5 und 39,5 Punkten in der Trainingsgruppe und zwischen 24,25 und 38,25 in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 11 ersichtlich.

Tabelle 11: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
SDI_diff	4,14	3,06	-2,5 bis 9,5	2,53	2,86	-2 bis 8,25
SDI_t1	30,64	2,8	26,5 bis 35,75	30,61	3,31	24,25 bis 36,75
SDI_t2	34,78	2,52	31,5 bis 39,5	33,14	3,13	27,5 bis 38,25
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
SDI_diff	4,24	4	-2,5 bis 9,5	2,5	4,13	-2 bis 8,25
SDI_t1	30,75	5	26,5 bis 35,75	31,75	4,75	24,25 bis 36,75
SDI_t2	34,5	4,13	31,5 bis 39,5	33,5	5	27,5 bis 38,25

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigte, dass sich das Riechvermögen (SDI_t2) der individuell schlechter riechende Nasenseite im Gruppenergebnis nach dem 14-tägigen Schnüffeltraining im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schnüffeltraining bedeutsam besserte ($p = 0,047$) (siehe Tabelle 12). Beim Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe verfehlte der Riechgewinn (SDI_diff) zu Gunsten der Trainingsgruppe nur knapp die statistische Signifikanz. Die restlichen Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 12: Vergleich der Änderung der SDI-Werte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
SDI_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,97
SDI_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,047
SDI_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,06

Schwellenwerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für alle Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Schwellenwert statistisch signifikant ($p < 0,001$). 21 Probanden verbesserten sich, einer erzielte die gleiche Punktzahl und drei Probanden hatten an Tag 15 schlechtere Messwerte.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Schwellenwert ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,008$). 17 Probanden verbesserten sich, zwei Probanden erreichten an Tag 15 den gleichen Schwellenwert und sechs Probanden verschlechterten sich im Schwellenwert. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 13 ersichtlich.

Tabelle 13: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
S_diff	1,94	1,75	-1,75 bis 5,5	1,02	1,77	-2 bis 4,5
S_t1	5,43	1,42	2,5 bis 7,75	5,63	1,15	3,5 bis 8,25
S_t2	7,37	1,97	3 bis 10,5	6,65	1,88	3,25 bis 9,75
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
S_diff	1,75	3	-1,75 bis 5,5	1	1,25	-2 bis 4,5
S_t1	5,75	1,88	2,5 bis 7,75	5,5	1,25	3,5 bis 8,25
S_t2	7,5	2,63	3 bis 10,5	6,5	2,88	3,25 bis 9,75

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Änderung der Schwellenwerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
S_t1	Kontrollgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,59
S_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,36
S_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,17

Diskriminationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für alle Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert statistisch signifikant ($p < 0,001$). 20 Probanden verbesserten sich, einer erzielte die gleiche Punktzahl und vier Probanden hatten an Tag 15 schlechtere Messwerte.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert nicht statistisch signifikant ($p = 0,05$). 13 Probanden verbesserten sich, sieben Probanden erreichten an Tag 15 den gleichen SDI-Wert und fünf Probanden verschlechterten sich im Diskriminationswert. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 15 ersichtlich.

Tabelle 15: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
D_diff	1,84	1,97	-2 bis 6	1,08	2,56	-6 bis 6
D_t1	10,44	2,12	6 bis 16	10,56	2,27	7 bis 15
D_t2	12,28	1,93	8 bis 16	11,64	2,06	8 bis 15
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
D_diff	2	2	-2 bis 6	1	3	-6 bis 6
D_t1	11	2,5	6 bis 16	10	3	7 bis 15
D_t2	12	3	8 bis 16	12	4	8 bis 15

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der Änderung der Diskriminationswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
D_t1	Kontrollgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,85
D_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,49
D_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,43

Identifikationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für keine der Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Identifikationswert statistisch signifikant ($p = 0,005$). 14 Probanden verbesserten sich, acht erzielten die gleiche Punktzahl und drei Probanden hatten an Tag 15 schlechtere Messwerte.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Identifikationswert nicht statistisch signifikant ($p = 0,15$). Neun Probanden verbesserten sich, elf Probanden erreichten an Tag 15 den gleichen Identifikationswert und fünf Probanden verschlechterten sich im Identifikationswert. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 17 ersichtlich.

Tabelle 17: Mittelwerte/ Mediane der Identifikationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
I_diff	0,8	1,29	-1 bis 4	0,44	1,39	-1 bis 4
I_t1	13,96	1,24	12 bis 16	13,92	1,53	10 bis 16
I_t2	14,76	1,05	13 bis 16	14,36	1,38	11 bis 16
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
I_diff	1	1	-1 bis 4	0	1	-1 bis 4
I_t1	14	2	12 bis 16	14	2	10 bis 16
I_t2	15	2	13 bis 16	15	1	11 bis 16

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der Änderung der Identifikationswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
I_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,71
I_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,95
I_diff	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,83

SDI der Probanden mit hyposmischen SDI-Werten

Frauen sind bei einem SDI-Wert unter 30,5 als hyposmisch einzustufen, Männer bei einem SDI-Wert unter 29,5 Punkten (Hummel et al. 2007b).

In der Trainingsgruppe lag an Tag 1 bei sieben Probanden eine einseitige Hyposmie und bei vier Probanden eine beidseitige Hyposmie vor. An Tag 15 zeigten sich noch vier Probanden mit einer einseitigen Hyposmie im SDI-Test. Von den Probanden mit der anfänglich beidseitigen Hyposmie hatten zwei noch eine einseitige Hyposmie und zwei waren beidseits normosmisch.

Bei den Probanden mit der einseitigen Hyposmie hatten sich alle sieben verbessert. Bei den vier Hyposmikern an Tag 15 waren zwei Probanden dabei, die an Tag 1 normosmische Werte zeigten.

Von den vier Probanden mit beidseitiger Hyposmie an Tag 1 hatten sich drei Probanden auf beiden Seiten und ein Proband auf einer Seite im SDI-Test verbessert, wobei sie an Tag 15 normosmische Werte erreichten (mit Ausnahme eines Teilnehmers).

In der Kontrollgruppe gab es an Tag 1 sieben Probanden mit einer einseitigen Hyposmie und drei Probanden mit einer beiseitigen Hyposmie. An Tag 15 ergab der SDI-Test, dass sieben Probanden eine einseitige Hyposmie aufwiesen und zwei Probanden zeigten eine beidseitige Hyposmie. Von den Probanden mit der einseitigen Hyposmie hatten sich fünf verbessert und ein Proband hatte den gleichen SDI-Wert an Tag 15 wieder erreicht. Vier Probanden, bei denen an Tag 1 normosmische Werte vorlagen, hatten an Tag 15 hyposmische Werte.

Die drei Probanden mit der anfänglich beidseitigen Hyposmie erreichten an Tag 15 auf beiden Seiten normosmische Werte im SDI-Test.

Da die Stichprobe zu gering war, um nur die beidseitigen Hyposmiker getrennt in die Rechnung mit einzubeziehen, wurde bei diesen nur die schlechtere Nasenseite zum Zeitpunkt t1 zu der Stichprobe der einseitigen Hyposmiker hinzugefügt. Damit ergaben sich für die Trainingsgruppe elf und für die Kontrollgruppe zehn Probanden.

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich für alle Stichproben der Trainings- und Kontrollgruppe eine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich das Riechvermögen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Alle elf Probanden verbesserten sich im SDI-Wert.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich das Riechvermögen ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,006$). Acht Probanden verbesserten sich, ein Proband erreichte an Tag 15 den gleichen SDI-Wert und ein Proband verschlechterte sich.

Die Probanden erzielten im SDI-Test eine Spanne zwischen 26,5 und 39 Punkten in der Trainingsgruppe und zwischen 24,25 und 33,25 in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 19 ersichtlich.

Tabelle 19: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
SDI_diff	6,48	2,23	3,75 bis 9,5	3,55	3,1	-1,25 bis 8,25
SDI_t1	28,02	1,09	26,5 bis 30,25	27,38	1,87	24,25 bis 30
SDI_t2	34,5	2,58	31,5 bis 39	30,93	2,59	27,5 bis 35
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
SDI_diff	5,5	4,5	3,75 bis 9,5	3,5	5,56	-1,25 bis 8,25
SDI_t1	27,75	1,5	26,5 bis 30,25	27,63	2,69	24,25 bis 30
SDI_t2	34	4,5	31,5 bis 39	30,63	4,69	27,5 bis 35

Der Vergleich beider Gruppen miteinander zeigte, dass sich das Riechvermögen (SDI_t2) der individuell schlechter riechende Nasenseite im Gruppenergebnis nach dem 14-tägigen Schnüffeltraining im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schnüffeltraining bedeutsam besserte ($p = 0,005$) (siehe Tabelle 20). Beim Vergleich der Trainings- mit der Kontrollgruppe erreichte der Riechgewinn (SDI_diff) zu Gunsten der Trainingsgruppe ebenfalls eine statistische Signifikanz ($p = 0,01$). Die restlichen Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 20: Vergleich der Änderung des SDI-Wertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
SDI_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,34
SDI_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,005
SDI_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,01

Schwellenwerte der Hyposmiker

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für folgende Stichproben eine Normalverteilung: TS_t2, TS_diff, KS_t1, KS_t2, KS_diff. Die Stichprobe TS_t1 zeigte keine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Schwellenwert statistisch signifikant ($p = 0,006$). Zehn Probanden verbesserten sich und ein Proband hatte an Tag 15 schlechtere Messwerte.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Schwellenwert nicht statistisch signifikant ($p = 0,24$). Fünf Probanden verbesserten sich, ein Proband erreichte an Tag 15 den gleichen Schwellenwert und vier Probanden verschlechterten sich im Schwellenwert.

Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 21 ersichtlich.

Tabelle 21: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
S_diff	2,16	1,76	-0,5 bis 5,75	1,05	2,62	-2,25 bis 4,5
S_t1	5,11	1,68	2,5 bis 7	4,88	0,98	3,5 bis 6,25
S_t2	7,27	1,6	4 bis 9,75	5,93	2,83	3,25 bis 10,5
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
S_diff	2	2,5	-0,5 bis 5,75	0,5	5,5	-2,25 bis 4,5
S_t1	6,25	2,75	2,5 bis 7	5	1,88	3,5 bis 6,25
S_t2	7,75	2	4 bis 9,75	5,13	5,75	3,25 bis 10,5

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich der Änderung des Schwellenwertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
S_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,36
S_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,19
S_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,27

Diskriminationswerte der Hyposmiker

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für folgende Stichproben eine Normalverteilung: TD_diff, KD_diff, KD_t1, KD_t2. Die Stichproben TD_t1 und TD_t2 zeigten keine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert statistisch signifikant ($p = 0,007$). Neun Probanden verbesserten sich und ein Proband hatte an Tag 15 schlechtere Ergebnisse und einer erreichte an beiden Tagen den gleichen Messwert.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,01$). Sieben Teilnehmer verbesserten sich und drei erreichten an Tag 15 den gleichen Diskriminationswert. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 23 ersichtlich.

Tabelle 23: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte der Hyposmiker

Messzeit- punkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
D_diff	2,91	2,12	-1 bis 6	1,9	1,92	0 bis 6
D_t1	9,55	1,13	8 bis 12	9,1	1,37	7 bis 11
D_t2	12,45	1,29	11 bis 14	11	2,05	9 bis 15
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
D_diff	3	3	-1 bis 6	1,5	3	0 bis 6
D_t1	9	1	8 bis 12	9,5	2,25	7 bis 11
D_t2	13	3	11 bis 14	10,5	4	9 bis 15

Beim Vergleich der Gruppen verfehlte der Diskriminationswert zum Zeitpunkt t2 zu Gunsten der Trainingsgruppe nur knapp die statistische Signifikanz (siehe Tabelle 24). Die restlichen Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 24: Vergleich der Änderung des Diskriminationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker

Messzeit- punkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
D_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,71
D_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,052
D_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,27

Identifikationswerte der Hyposmiker

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für folgende Stichproben eine Normalverteilung: TI_t2, TI_diff, KI_diff, KI_t1, KI_t2. Für die Stichprobe TI_t1 ergab sich keine Normalverteilung.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Identifikationswert statistisch signifikant ($p = 0,01$). Acht Probanden verbesserten sich und drei erzielten an beiden Tagen den gleichen Messwert.

In der Kontrollgruppe verbesserte sich der Identifikationswert statistisch signifikant ($p = 0,045$). Sechs Probanden verbesserten sich, drei erreichten an Tag 15 den gleichen und ein Teilnehmer verschlechterte sich im Identifikationswert. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 25 ersichtlich.

Tabelle 25: Mittelwerte/ Mediane der Identifikationswerte der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
I_diff	1,45	1,37	0 bis 4	0,7	0,95	-1 bis 2
I_t1	13,36	1,21	12 bis 15	13,6	1,58	10 bis 16
I_t2	14,82	0,98	13 bis 16	14,3	1,16	12 bis 16
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
I_diff	1	3	0 bis 4	1	1,2	-1 bis 2
I_t1	14	2	12 bis 15	14	1,25	10 bis 16
I_t2	15	2	13 bis 16	14,5	1,25	12 bis 16

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Vergleich der Änderung des Identifikationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
I_t1	Kontrollgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,58
I_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,28
I_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,16

Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der SDI-Tests

SDI getrennt für beide Nasenseiten: In der Trainingsgruppe kam es auf beiden Seiten zu einer statistisch signifikanten Zunahme des SDI-Wertes von Tag 1 zu Tag 15. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens. Das Riechvermögen der linken Nasenseite (SDI_l_t2) besserte sich in der Trainingsgruppe bedeutsam ($p = 0,04$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Schwellenwerte beide Nasenseiten: In der Trainingsgruppe kam es auf der linken Nasenseite zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Schwellenwertes von Tag 1 zu Tag 15. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Schwellenwertes.

Diskriminationswerte beide Nasenseiten: In der Trainingsgruppe kam es auf der linken Nasenseite zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Diskriminationswertes von Tag 1 zu Tag 15. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Diskriminationswertes. Im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe ergab sich im

Diskriminationswert der rechten Seite für Tag 1 ein statistisch signifikant höherer Wert für die Kontrollgruppe ($p = 0,01$).

Identifikationswerte beider Nasenseiten: Es ergab sich sowohl für Trainings- als auch Kontrollgruppe keine statistisch signifikante Zunahme des Identifikationswertes.

SDI der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2: Es ergab sich sowohl für Trainings- als auch Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung des SDI-Wertes. Im Vergleich von Trainings- und Kontrollgruppe ergab sich beim SDI-Wert für Tag 15 ein statistisch signifikant höherer Wert für die Trainingsgruppe ($p = 0,047$).

Schwellenwerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2: Es ergab sich sowohl für die Trainings- als auch die Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung des Schwellenwertes.

Diskriminationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2: Es ergab sich für die Trainingsgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Diskriminationswertes. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Diskriminationswertes.

Identifikationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2: Es ergab sich für die Trainingsgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Identifikationswertes. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Identifikationswertes.

SDI der Hyposmiker: Es ergab sich sowohl für Trainings- als auch Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Riechvermögens.

Ebenso besserte sich das Riechvermögen (SDI_{t2}) für die individuell schlechter riechende Nasenseite in der Trainingsgruppe bedeutsam ($p = 0,005$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Trainingsgruppe erreichte im Vergleich zur Kontrollgruppe im Riechgewinn (SDI_{diff}) ebenfalls eine statistische Signifikanz ($p = 0,01$).

Schwellenwerte der Hyposmiker: In der Trainingsgruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Schwellenwertes von Tag 1 zu Tag 15. In der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Verbesserung des Schwellenwertes.

Diskriminationswerte der Hyposmiker: Es ergab sich sowohl für die Trainings- als auch die Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Diskriminationswertes.

Identifikationswerte der Hyposmiker: Es ergab sich sowohl für die Trainings- als auch die Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Identifikationswertes.

5.4 Ergebnisse der Test-Retest-Reliabilität in der Kontrollgruppe

Die Test-Retest-Reliabilität beschreibt die Zuverlässigkeit mit der ein Test beim wiederholten Messen das gleiche Ergebnis bringt. Hier wurde die Kontrollgruppe im SDI-Test untersucht, da diese an keinem Schnüffeltraining teilgenommen hat (siehe Tabelle 27).

Der Unterschied im SDI-Wert zwischen t1 und t2 beträgt 0,45 Punkte für die rechte Seite und 1,38 Punkte für die linke Seite und ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Der Unterschied im Schwellenwert zwischen t1 und t2 beträgt 0,53 Punkte für die rechte Seite und 0,14 Punkte für die linke Seite und ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 5).

Der Unterschied im Diskriminationswert zwischen t1 und t2 beträgt -0,28 Punkte für die rechte Seite und 0,92 Punkte und ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 7).

Der Unterschied im Identifikationstest zwischen t1 und t2 beträgt 0,2 Punkte für die rechte Seite und 0,32 Punkte für die linke Seite und ist statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 9).

Tabelle 27: Test-Retest-Reliabilität

Variable	Korrelationskoeffizient	p-Wert
SDI_r_t1/ SDI_r_t2	0,64	0,001
SDI_l_t1/ SDI_l_t2	0,5	0,01
S_r_t1/ S_r_t2	0,31	0,13
S_l_t1/ S_l_t2	0,3	0,14
D_r_t1/ D_r_t2	0,45	0,025
D_l_t1/ D_l_t2	0,37	0,067
I_r_t1/ I_r_t2	0,57	0,003
I_l_t1/ I_l_t2	0,67	<0,001

Als Faustformel zur Interpretation des Korrelationskoeffizienten sind folgende Werte anzusehen (Kronthaler 2014):

$r = 1$	perfekt positive Korrelation
$1 < r > 0,6$	stark positive Korrelation
$0,6 < r > 0,3$	schwach positive Korrelation
$0,3 < r > -0,3$	keine Korrelation
$-0,3 < r > -0,6$	schwach negative Korrelation
$-0,6 < r > -1$	stark negative Korrelation
$r = -1$	perfekt negative Korrelation

5.5 Ergebnisse der Bulbusvolumetrie

VBO getrennt für beide Bulbusseiten

Zum Ermitteln der Volumina der Bulbi olfactorii konnten 43 der 50 Probanden eingeschlossen werden. Es wurden die Daten von 22 Probanden der Trainings- sowie die Daten von 21 Probanden der Kontrollgruppe eingeschlossen.

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich für folgende Stichproben eine Normalverteilung: TVBO_r_t1, TVBO_l_t1, TVBO_r_t2, TVBO_l_t2, TVBO_r_diff, TVBO_l_diff, KVBO_r_t1, KVBO_r_t2, KVBO_r_diff.

Für die Stichproben KVBO_l_t1, KVBO_l_t2, KVBO_l_diff lag keine Normalverteilung vor. Zunächst wurden die Differenzen der Mittelwerte zwischen Tag 1 und Tag 15 für beide Gruppen ermittelt.

In der Trainingsgruppe ergab sich auf keiner Bulbusseite eine statistische signifikante Vergrößerung des Bulbusvolumens (rechte Bulbusseite $p = 0,94$; linke Bulbusseite $p = 0,46$). Der rechte Bulbus vergrößerte sich bei zehn Probanden. Bei zwölf Probanden ist an Tag 15 ein kleinerer Bulbus im Vergleich zu Tag 1 gemessen worden. Der linke Bulbus nahm bei zwölf Probanden von Tag 1 zum Tag 15 an Größe zu. Bei zehn Probanden ergab sich an Tag 15 ein kleineres Volumen.

In der Kontrollgruppe wurde auf keiner Seite des BO eine statistisch signifikante Vergrößerung des Bulbus erzielt (rechte Bulbusseite $p = 0,6$; linke Bulbusseite $p = 0,31$). In der Kontrollgruppe wurde bei neun Probanden ein größerer und bei zwölf Probanden ein kleinerer rechter Bulbus an Tag 15 festgestellt. Für den linken Bulbus ergaben sich für 14 Probanden größere und für sieben Probanden kleinere Messwerte an Tag 15.

Die Probanden erzielten Volumina in einer Spanne von $33,30 \text{ mm}^3$ bis $76,5 \text{ mm}^3$ in der Trainingsgruppe und zwischen $29,03 \text{ mm}^3$ und $74,26 \text{ mm}^3$ in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 28 ersichtlich.

Tabelle 28: Mittelwerte/ Mediane (mm³) beider Bulbusseiten

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
VBO_r_diff	0,09	5,83	-8,73 bis 11,77	-0,63	5,4	-10,07 bis 8,65
VBO_l_diff	1,09	6,75	-9,19 bis 17,35	0,5	6,24	-18,08 bis 9,7
VBO_r_t1	52,28	9,03	33,3 bis 66,02	48,94	10,06	29,03 bis 66,53
VBO_l_t1	52,42	9,53	35,12 bis 70,53	47,96	10,76	35,2 bis 70,01
VBO_r_t2	52,37	10,70	33,89 bis 70,52	48,32	10,31	31,74 bis 71
VBO_l_t2	53,50	11,35	33,54 bis 76,5	48,46	10,39	35,16 bis 74,26
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
VBO_r_diff	-0,73	9,61	-8,73 bis 11,77	-0,57	7,44	-10,07 bis 8,65
VBO_l_diff	0,2	10,02	-9,19 bis 17,35	0,84	5,09	-18,08 bis 9,7
VBO_r_t1	53,46	14,94	33,3 bis 66,02	47,55	15,73	29,03 bis 66,53
VBO_l_t1	50,25	17,86	35,12 bis 70,53	44,06	17,86	35,2 bis 70,01
VBO_r_t2	52,6	16,6	33,89 bis 70,52	46,73	14,34	31,74 bis 71
VBO_l_t2	51,54	17,95	33,54 bis 76,5	45,62	9,35	35,16 bis 74,26

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
VBO_r_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,26
VBO_l_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U Test	0,09
VBO_r_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,21
VBO_l_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U Test	0,08
VBO_r_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,68
VBO_l_diff	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U Test	0,75

Des Weiteren wurde in der Trainings- und Kontrollgruppe getestet, ob die Volumina der Bulbi größer werden, wenn der SDI-Wert an Tag 15 größer als an Tag 1 ist.

$SDI_{t2_r} > SDI_{t1_r} \rightarrow VBO_{t2_r} > VBO_{t1_r}$

$SDI_{t2_l} > SDI_{t1_l} \rightarrow VBO_{t2_l} > VBO_{t1_l}$

Der p-Wert ist sowohl für den rechten als auch den linken BO größer 0,1 und damit statistisch nicht signifikant. Es kommt also in beiden Gruppen bei Zunahme des SDI-Wertes zu keiner Vergrößerung des VBO.

Außerdem erfolgte die Berechnung der Korrelation folgender Parameter bei Trainings- und Kontrollgruppe:

VBO_r_diff / S_r_diff	VBO_l_diff / S_l_diff
VBO_r_diff / D_r_diff	VBO_l_diff / D_l_diff
VBO_r_diff / I_r_diff	VBO_l_diff / I_l_diff
VBO_r_diff / SDI_r_diff	VBO_l_diff / SDI_l_diff

Der Korrelationskoeffizient bewegte sich bei den Rechnungen stets zwischen -0,35 und 0,37 und zeigt daher nur einen schwach positiven bzw. negativen Zusammenhang.

VBO der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2

Im darauffolgenden wurde getestet, ob statistisch signifikante Ergebnisse erzielt werden können, wenn die Daten der kleineren Bulbusseite zum Zeitpunkten t1 im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2 verwendet werden.

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für KVBO_t1 keine Normalverteilung. Die übrigen Stichproben zeigten eine Normalverteilung: TVBO_t1, TVBO_t2, TVBO_diff, KVBO_t2, KVBO_diff.

In der Trainingsgruppe ergab sich keine statistisch signifikante Zunahme des Bulbusvolumens ($p = 0,51$). Bei 12 Probanden vergrößerte sich und bei zehn Probanden verkleinerte sich das Bulbusvolumen an Tag 15.

In der Kontrollgruppe ließ sich ebenfalls keine statistisch signifikante Zunahme des Bulbusvolumens feststellen ($p = 0,34$). 13 Probanden zeigten größere Messwerte an Tag 15 und für acht Probanden ergaben sich kleinere Messwerte am Tag 15.

Die Probanden erzielten Volumina in einer Spanne von 33,3 mm³ bis 68,75 mm³ in der Trainingsgruppe und zwischen 29,03 mm³ und 71 mm³ in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 30 ersichtlich.

Tabelle 30: Mittelwerte/ Mediane (mm³) der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
VBO_diff	0,82	5,79	-8,08 bis 11,77	0,7	4,73	-8,99 bis 9,7
VBO_t1	49,9	8,58	33,3 bis 64	46,46	10,44	29,03 bis 66,53
VBO_t2	50,72	10,84	33,54 bis 70,53	47,16	10,27	31,74 bis 71
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
VBO_diff	0,06	10,32	-8,08 bis 11,77	0,84	4,76	-8,99 bis 9,7
VBO_t1	49,2	11,36	33,3 bis 64	43,98	15,48	29,03 bis 66,53
VBO_t2	50,47	15,43	33,54 bis 70,53	44,7	11,24	31,74 bis 71

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2

Messzeitpunkt	Mittelwert größer in:	Testverfahren	p-Wert
VBO_t1	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,1
VBO_t2	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,28
VBO_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,94

VBO der Hyposmiker

Es wurden die Volumina des BO bei den Probanden betrachtet, bei denen sich der hyposmische SDI-Wert von Zeitpunkt t1 zu Zeitpunkt t2 verbessert hatte.

Zur Berechnung wurde von den beidseitigen Hyposmikern die jeweils schlechtere Seite verwendet und zusammen mit den Werten der einseitigen Hyposmiker die Ergebnisse ermittelt. Somit kam es zu einer Stichprobe von zehn Probanden in der Trainingsgruppe und acht Probanden in der Kontrollgruppe.

Mithilfe des Q-Q Diagramms und des Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) ergab sich dabei für KVBO_t2 keine Normalverteilung. Die übrigen Stichproben zeigten eine Normalverteilung: TVBO_t1, TVBO_t2, TVBO_diff, KVBO_t1, KVBO_diff.

In der Trainingsgruppe ergab sich keine statistisch signifikante Zunahme des Bulbusvolumens ($p = 0,63$). Bei sechs Probanden vergrößerte sich und bei vier Probanden verkleinerte sich das Bulbusvolumen an Tag 15.

In der Kontrollgruppe ließ sich ebenfalls keine statistisch signifikante Zunahme des Bulbusvolumens feststellen ($p = 0,78$). Vier Probanden zeigten größere Messwerte an Tag 15 und für vier Probanden ergaben sich kleinere Messwerte am Tag 15.

Die Probanden erzielten Volumina in einer Spanne von 35,63 mm³ bis 70,53 mm³ in der Trainingsgruppe und zwischen 35,16 mm³ und 69,67 mm³ in der Kontrollgruppe. Die Mittelwerte/ Mediane der weiteren Parameter sind in Tabelle 32 ersichtlich.

Tabelle 32: Mittelwerte/Mediane (mm³) der Bulbusseite der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Trainingsgruppe			Kontrollgruppe		
	Mittelwert	SD	Range	Mittelwert	SD	Range
VBO_diff	0,99	6,29	-9,19 bis 11,77	0,52	4,23	-4,08 bis 7,93
VBO_t1	53,1	9,97	40,12 bis 70,53	44,66	8,58	35,2 bis 61,73
VBO_t2	54,09	9,93	35,63 bis 68,75	45,18	10,63	35,16 bis 69,67
	Median	IQB	Range	Median	IQB	Range
VBO_diff	0,06	9,53	-9,19 bis 11,77	0,43	6,88	-4,08 bis 7,93
VBO_t1	49,5	17,46	40,12 bis 70,53	45,39	11,09	35,2 bis 61,73
VBO_t2	55,61	15,93	35,63 bis 68,75	42,28	8,05	35,16 bis 69,67

Der Vergleich beider Gruppen miteinander erzielte keinen statistisch signifikanten Messwert (siehe Tabelle 33). Die Zunahme der Bulbusgröße der Hyposmiker (VBO_t2) verfehlte nach dem 14-tägigen Schnüffeltraining in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Schnüffeltraining nur knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,051$).

Tabelle 33: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker

Messzeitpunkt	Mittelwert/ Median größer in:	Testverfahren	p-Wert
VBO_t1	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,08
VBO_t2	Trainingsgruppe	Mann-Whitney-U-Test	0,051
VBO_diff	Trainingsgruppe	t-Test für unabhängige Stichproben	0,85

Des Weiteren wurde bei den Hyposmikern beider Gruppen noch getestet, ob die Volumina der Bulbi größer werden, wenn der SDI-Wert an Tag 15 größer ist als an Tag 1.

Dabei war die Stichprobe sehr gering (Trainingsgruppe $n = 10$, Kontrollgruppe $n = 8$)

$SDI_{t2} > SDI_{t1} \rightarrow VBO_{t2} > VBO_{t1}$

Der p-Wert war für das VBO größer 0,1 und damit statistisch nicht signifikant. Es kam somit auch bei den Hyposmikern in beiden Gruppen bei Zunahme des SDI-Wertes zu keiner statistisch signifikanten Vergrößerung des VBO.

5.6 Ergebnisse der VBM

Es erfolgte ein Vergleich der regionalen Unterschiede der Dichtewerte innerhalb der Voxel zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

In der ersten Auswertung wurde eine Ganzhirnanalyse durchgeführt, bei der die Volumenunterschiede der grauen und weißen Substanz beider Gruppen untersucht wurden. Dies erfolgte mithilfe des t-Tests für ungepaarte Stichproben, wobei die p-Werte für eine statistisch signifikante Änderung $< 0,05$ sein mussten.

Es wurde zunächst Tag 15 mit Tag 1 verglichen (post vs. prae). Dabei ergab sich weder für die Trainings- noch für die Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Volumenzunahme bzw. -abnahme bestimmter Hirnareale.

Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich von Tag 1 und Tag 15 (prae vs. post). Für beide Gruppen ergaben sich auch hier keine statistisch signifikanten Volumenänderungen. Die Berechnungen wurden innerhalb der VBM-Toolbox durchgeführt. Das Ergebnis wurde sowohl als grafische Darstellung (SPM) als auch als Tabelle ausgegeben. Allerdings erschienen in der Tabelle und Grafik nur die statistisch signifikanten Werte. Von daher kann keine "Rechnung" gezeigt werden.

In einer zweiten Auswertung erfolgte eine Analyse bestimmter olfaktorischer Areale, die nicht nachkorrigiert wurden. Die Durchführung erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Stichproben mit einem niedrigen Signifikanzniveau und einem p-Wert von $p < 0,001$. Für die Bestimmung der primären und sekundären Riechareale wurde eine spezielle Maske verwendet, die diese Riechareale enthielt.

Die Erstellung der Maske erfolgte mithilfe des WFU (Wake Forest University) Pick Atlas in der Version 3.0.3 (Maldjian et al. 2003) und unter fokussierter Verwendung der olfaktorischen und orbitofrontalen Areale einschließlich des Gyrus rectus, des Inselkortex, des Cingulums, der Hippocampusformation, des Gyrus parahippocampalis sowie des Thalamus (Bitter et al. 2011b).

Sowohl bei der Analyse post vs. prae als auch prae vs. post konnte weder für die Trainings- noch die Kontrollgruppe ein Areal mit statistisch signifikanter Volumenzunahme ermittelt werden.

6 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Studie erörtert. Dies umfasst eine kritische Diskussion der Datenerhebung, der Methodik zur Datenauswertung sowie der daraus resultierenden Ergebnisse. Ein abschließendes Resümee gibt Ausblick auf zukünftige Studien.

6.1 Betrachtung der Studiengruppe

In der durchgeführten Studie wurden die Probanden hauptsächlich über den medizinischen Verteiler oder Aushänge an Universitätsgebäuden gefunden. Dadurch ergab sich ein sehr junges Probandenkollektiv mit einem Mittelwert von 24,6 Jahren für die Trainingsgruppe und 23,9 Jahren für die Kontrollgruppe. Damit waren die beiden Gruppen gut miteinander vergleichbar, allerdings entspricht dies nicht dem natürlichen Bevölkerungsdurchschnitt.

Das Alter hat einen großen Einfluss auf das Riechvermögen, da das Regenerationsvermögen mit dem Alter abnimmt (siehe Kapitel 2.3).

Es existieren zahlreiche Studien über die Abnahme des Riechvermögens und der Reduzierung des Bulbusvolumens im Alter (Bushhuter et al. 2008, Doty et al. 2014, Murphy et al. 2002). Es ist jedoch noch nicht endgültig geklärt, ob sich auch im jungen Alter das Riechvermögen in kurzer Zeit verändern kann.

Es ist davon auszugehen, dass bei einem älteren Probandenkollektiv einige Personen schon zu Beginn der Studie unter einer deutlichen Hyposmie bzw. Anosmie gelitten hätten, sodass sich die Frage stellt, ob dort ein Schnüffeltraining zu einem günstigeren Ergebnis geführt hätte.

Des Weiteren handelte es sich bei den Probanden zu einem Großteil um Medizinstudenten oder Studenten anderer Fachrichtungen, die ebenfalls nicht dem natürlichen Bevölkerungsdurchschnitt entsprechen.

Eine weitere Frage ist, inwiefern die Probanden der Trainingsgruppe das Schnüffeltraining ernst nahmen. Das Schnüffeln wurde dreimal täglich per Telefon akustisch kontrolliert, wodurch eine hohe Compliance gesichert wurde. In anderen Studien erfolgte keine tägliche Kontrolle. Bei Hummel et al. führten die Patienten das Riechtraining selbstständig durch und notierten jeden Sonntag in einem Tagebuch, wie sie ihren Fortschritt im Riechen beurteilten. Des Weiteren wurden sie alle drei Wochen von einem Leiter der Studie angerufen, um sie nach ihrem Riechvermögen zu fragen und sie in ihrer Compliance zu unterstützen (Hummel et al. 2009). Bei Haehner et al. erfolgte eine ähnliche Kontrolle des Riechtrainings. Der Unterschied bestand lediglich darin, dass die Patienten nur einmal vier Wochen nach Beginn des Trainings angerufen wurden (Haehner et al. 2013). In der vorliegenden Studie erfolgte

somit eine engere Kontrolle des Schnüffeltrainings, wenn auch nicht sichergestellt werden konnte, dass die Probanden sich in einer geruchsneutralen Umgebung befanden oder wirklich das vorgegebene geruchsneutrale Riechgefäß verwendeten. Gewährleistet wurde zumindest, dass sie dreimal täglich 20 Sekunden schnüffelten.

Weiterhin wurde die Studie mit gesunden, normal riechenden Probanden durchgeführt. Patienten mit einer Riechstörung haben die Hoffnung auf eine Besserung ihres Riechvermögens und führen das Training wahrscheinlich gewissenhafter durch, da sie unter ihrer Erkrankung leiden. Dieser Leidensdruck fehlt gesunden Probanden. Weiterhin ist zu überlegen, ob von vornherein festgelegt wird, bis zu welchem ermittelten SDI-Wert die Probanden in die Studie eingeschlossen werden. So hätte sich in der vorliegenden Arbeit an den Ergebnissen von Hummel et al. orientiert werden können. Diese kam zu dem Ergebnis, dass Frauen ab einem SDI-Wert unter 30,5 und Männer ab einem SDI-Wert unter 29,5 Punkten als hyposmisch einzustufen sind (Hummel et al. 2007b).

Ein weiterer Faktor ist das Geschlecht der Teilnehmer. Es ist davon auszugehen, dass Frauen ein besseres Riechvermögen haben (siehe Kapitel 2.3, Murphy et al. 2002). In dieser Studie überwog der Anteil an weiblichen Probanden, sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe. Hierdurch ist eine Beeinflussung des Ergebnisses möglich.

Weiterhin ist bei der Studie keine Randomisierung durchgeführt worden. Es wurde gezielt nach Probanden für die Trainings- und Kontrollgruppe gesucht. Es waren nicht alle angesprochenen Personen dazu bereit, sich zwei Wochen lang dreimal am Tag anrufen zu lassen, da dies einen großen Eingriff in die Privatsphäre darstellt.

Die Probanden, die in diese Studie eingeschlossen waren, hatten allesamt einen MMST größer als 27. Im Schnitt betrug der MMST 29,8 Punkte in der Trainingsgruppe und 29,4 Punkte in der Kontrollgruppe. Dadurch konnte weitestgehend sichergestellt werden, dass bei den Probanden keine kognitiven Defizite vorlagen, wie es im Falle einer neurodegenerativen Erkrankung vorkommt, was bei einem Alter zwischen 18 und 35 Jahren der größtenteils studierenden Probanden nicht wahrscheinlich ist.

6.2 Betrachtung des Zeitraums

Die Trainingsgruppe führte ihr Schnüffelttraining in einem Zeitraum von 14 Tagen durch. Fraglich ist, ob dies nicht eine zu geringe Zeitdauer war, damit sich eine wirklich signifikante Zunahme des Riechvermögens bzw. eine morphologische Veränderung im Bereich des Riechsystems herausbildet.

Hummel et al. führten in ihrer Studie ein zwölfwöchiges Riechtraining bei Riechgestörten durch, wobei sich eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens erzielen ließ. Sie wählten dieses zwölfwöchige Riechtraining willkürlich, ohne sich dabei an anderen Studien zu orientieren (Hummel et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zeitraum von 14 Tagen für das Schnüffelttraining gewählt, da in verschiedenen Studien an Mäusen ein Training von fünf bis zehn Tagen ausgereicht hatte, um Veränderungen im olfaktorischen Kortex nachzuweisen (Alonso et al. 2006, Madaïron et al. 2011, Moreno et al. 2009).

Wie Thomas et al. in ihrem Paper aufzeigten, haben verschiedene Studien bewiesen, dass Gehirnstruktur und –funktion durch Lernen modifiziert werden können (Thomas et al. 2009). Dabei eingeschlossen sind die Dichte der Synapsen, die Größe und der Anteil der Nerven- und Gliazellen, die Durchblutung, die Neurotransmitter-Konzentration sowie die Verzweigung der Dendriten. In der Studie von Kleim et al. zeigten Ratten, die ein zehntägiges motorisches Training erhielten, eine Vergrößerung der geförderten Hirnregionen (u. a. ein Wachstum der Synapsen und des Volumens der Gliazellen innerhalb des cerebellären Kortex) (Kleim et al. 2007).

Damm et al. führten ein sechzehnwöchiges Riechtraining durch (Damm et al. 2014). Haehner et al. realisierten mit Parkinsonpatienten ein zwölfwöchiges Riechtraining (Haehner et al. 2013). Sowohl bei Damm et al. als auch bei Haehner et al. kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens der Riechgeschädigten.

Geissler et al. veröffentlichten eine ebenso interessante Publikation. Sie testeten, ob ein längerer Zeitraum des Riechtrainings einen größeren Einfluss auf das Riechvermögen hat als z. B. das zwölfwöchige Riechtraining von Haehner et al. (2013) oder Hummel et al. (2009). Geissler et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten, die aufgrund einer Infektion der oberen Atemwege unter einer Hyposmie oder Anosmie litten. Der Sniffin' Sticks Test wurde vor Beginn des Riechtrainings, nach einer Zeitdauer von 16 Wochen und ein letztes Mal nach 32 Wochen Riechtraining durchgeführt. Die Patienten absolvierten zweimal täglich das Riechtraining mit vier verschiedenen Duftstoffen. Geissler et al. fanden heraus, dass nach 16 Wochen keine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens bestand. Nach

32 Wochen hingegen kam es zu einer statistisch signifikanten Vergrößerung des SDI-Werts ($p = 0,02$). Es gab keine Kontrollgruppe in dieser Studie. Als Aussage der Studie lässt sich festhalten, dass eine längere Trainingsdauer zu einem größeren Effekt des Trainings auf das Riechvermögen führt (Geissler et al. 2014).

Im Hinblick auf zukünftige Studien stellt sich zudem auch die Frage, wie lange der Trainingseffekt anhält. In einer Studie von Yee und Wysocki wurde der Trainingseffekt bei Mäusen untersucht. In Experiment 1 durchliefen die Mäuse ein zehntägiges Riechtraining. Es zeigte sich, dass das Riechtraining mit dem Duft, auf welchen die Mäuse sensibilisiert waren, einen positiven Effekt hatte. Danach wurde eine bilaterale Durchtrennung des N. olfactorius durchgeführt. 45-50 Tage nach dieser OP hatten die Mäuse ihren Riechsinn wiedererlangt und wurden postoperativ ein erstes Mal getestet. Die Sensibilisierung konnte weiterhin festgestellt werden. Das demonstriert, dass dem olfaktorischen System die Sensibilität nach einer Verletzung erhalten bleibt. Eine wichtige Aussage von Yee und Wysocki ist, dass die Wirkung eines Duftstoffes vielleicht mehr Einfluss auf die peripheren als auf die zentralen Komponenten des Riechsystems bei normosmischen Mäusen hat. Als periphere Komponente zählt das olfaktorische Epithel, durch dessen Degeneration es zu einem Abriss der Informationen zum zentralen System, dem BO, kommt. 121-203 Tage nach der OP wurden die Mäuse ein zweites Mal getestet und sie zeigten keine Sensibilität mehr gegenüber dem Duft. In Experiment 2 erfolgte zuerst die bilaterale Durchtrennung des N. olfactorius und dann erfolgte das Riechtraining. Sogar wenn der Weg der olfaktorischen Neurone zum Gehirn hin unterbrochen ist, kann eine Sensibilisierung stattfinden (Yee und Wysocki 2001). Es ist fraglich, ob es bei Menschen auch zu einem Wirkungsverlust des Riechtrainings nach einem bestimmten Zeitraum kommt und falls ja, wie lange oder ob sogar lebenslang das Riechtraining fortgeführt werden sollte.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden von August 2012 bis Mai 2013 durchgeführt. Somit lagen die Messungen einiger Probanden im Winter während der Erkältungszeit und andere Messungen im Frühjahr zur Pollenzeit. Es wurde zwar zu Beginn des Tests darauf geachtet, dass die Nasenseiten durchgängig sind und keine Probanden mit einer vorliegenden akuten Allergie oder einem Infekt eingeschlossen wurden, dennoch ist davon auszugehen, dass die Umwelt auf das Riechvermögen Einfluss nahm. Während der Tests hatten die Patienten ein normales Riechvermögen, aber während des Schnüffeltrainings könnten eine oder beide Nasenseiten vorübergehend bezüglich des Riechvermögens oder der Nasendurchgängigkeit beeinträchtigt gewesen sein. Einige Probanden haben während der Telefonate oder an Tag 15 berichtet, dass an manchen Tagen eine oder beide Nasenseiten

teilweise nicht durchgängig waren. Dabei könnte es sich um viral bedingte kurz andauernde Schleimhautirritationen oder den normalen Nasenzyklus gehandelt haben. Der Nasenzyklus entspricht einem physiologischen Phänomen, welches sich bei 80 % der Menschen beobachten lässt. Dabei handelt sich um das wechselseitige An- und Abschwellen der Nasenmuscheln in einem Intervall von durchschnittlich zwei Stunden (Ott et al. 2014).

Es ist zu überlegen, ob den Probanden ein Nasenspray z. B. mit dem Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid mitgegeben wird, welches sie vor dem Schnüffeln benutzen. Wobei allerdings ein weiteres Problem entsteht: Wann ist die Nasendurchgängigkeit so beeinträchtigt, dass das Spray angewendet werden darf? Das Einschätzen der Nasendurchgängigkeit wird subjektiv von den Probanden beurteilt und mit großer Wahrscheinlichkeit unterschiedlich empfunden. Eine kontinuierliche Gabe des Nasensprays über 14 Tage birgt die Gefahr des Nasensprayabusus und kommt somit für die Testung mit gesunden Probanden nicht in Frage.

6.3 Betrachtung der verwendeten Testverfahren

6.3.1 SDI-Wert mithilfe der Sniffin' Sticks

Der SDI-Wert wurde mithilfe der Sniffin' Sticks ermittelt. Die Sniffin' Sticks sind ein weltweit etabliertes Verfahren zur Testung des orthonasalen Riechvermögens. Dieser Test zählt zu den standardisierten Anwendungen in vielen klinischen Zentren (Hummel et al. 2007b). Der SDI-Test wurde in vielen Studien verwendet. Hummel et al. beispielsweise nutzten ihn zur Untersuchung der Riechfunktion von über 3000 Probanden, um Normwerte zu erstellen (Hummel et al. 2007a).

Der Test ist validiert und Bestandteil der AMWF-Leitlinie „Riechstörungen“.

Der SDI-Test besitzt eine hohe Test-Retest-Reliabilität. Hummel et al. ermittelten eine Test-Retest-Reliabilität von $r = 0,61$ für den Schwellentest, $r = 0,54$ für den Diskriminationstest, $r = 0,73$ für den Identifikationstest und $r = 0,72$ für den SDI-Test. Zwischen den beiden SDI-Tests lagen 10 Tage (Hummel et al. 1997).

Ebenso führten Kobal et al. aus, dass frühere Arbeiten eine hohe Test-Retest-Reliabilität beim SDI-Test bewiesen haben (Kobal et al. 2000). Auf die Test-Retest-Reliabilität wird in Kapitel 6.4.2 näher eingegangen.

Haehner et al. untersuchten in Ihrer Studie, ob sich die Test-Retest-Reliabilität beim SDI-Test durch eine erweiterte Version, nämlich mit 32 statt 16 Teststiften, noch verbessern lässt (die Anzahl der Triplets zum Ermitteln des Schwellenwerts blieb gleich). Für diesen erweiterten Test wurden 126 Personen mit Riechverlust und 71 normosmische, gesunde Individuen

untersucht. Die zweite Erhebung erfolgte nach vier Tagen mit 35 Patienten mit Riechverlust und 69 gesunden Kontrollen, um die Test-Retest-Reliabilität zu verifizieren. Die Test-Retest-Reliabilität lag bei $r = 0,8$ für die Diskrimination, bei $r = 0,88$ für die Identifikation und bei $r = 0,92$ für den Schwellenwert. Die Korrelation des erweiterten SDI-Tests betrug $r = 0,93$. Die Korrelation des einfachen SDI-Tests lag in dieser Studie bei $r = 0,91$ (Haehner et al. 2009).

Doty et al. führten in einem Paper zehn verschiedene Testverfahren auf, durch die das Riechvermögen ermittelt werden kann. Für die vorliegenden Analysen sind zwei Tests aus der Studie von Doty et al. interessant (Doty et al. 1995).

Beim „Single ascending series butanol odor detection threshold test“ handelt es sich um die Ermittlung der Schwelle, bei der Butanol durch Schnüffeln erkannt wird. Dabei liegen zwölfmal drei Lösungen vor. Jeweils eine der drei enthält eine wässrige Butanollösung, deren Butanolgehalt sich ausgehend von einer vierprozentigen Lösung verringert. Diese Lösungen werden aufsteigend präsentiert und der Schwellenwert ergibt sich aus der niedrigsten Butanolkonzentration, die nach fünf fortlaufenden Versuchen erkannt wird. Hierbei liegt die Test-Retest-Reabilität bei $r = 0,49$ (Cain und Rabin 1989).

Beim Diskriminationstest „Odor discrimination test“, einem weiteren Test aus der Studie von Doty et al., liegt die Test-Retest-Reliabilität bei $r = 0,43$. Es gibt sechzehnmal drei Duftstoffe, wobei zweimal der gleiche Duftstoff vorliegt und einer sich unterscheidet. Das Ziel ist es, die zwei gleichen Stoffe richtig zu erkennen. Zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten liegen jeweils zwei Wochen (Smith et al. 1993).

Fehlerquellen, die für die vorliegende Studie erhobenen SDI-Werte, werden nachfolgend dargestellt. Da die Sniffin' Sticks Untersuchung in einem Raum neben dem Tomographen durchgeführt wurde und es sich nicht immer realisieren ließ, alleine mit den Probanden zu sein, könnte die Geräuschkulisse ein möglicher Ablenkungsfaktor gewesen sein. Die Probanden waren bei zwei der drei Testeinheiten des SDI-Tests verblindet und sollten sich ausschließlich auf das Schnüffeln konzentrieren, was aber durch die lärmbedingten Störungen nicht immer gut möglich war. Dies könnte ein Grund sein, warum die Test-Retest-Reliabilität der Riechprüfungen in der vorliegenden Arbeit vor allem beim SDI-Wert und Schwellenwert schwächer ausfiel (siehe Kapitel 6.4.2).

6.3.2 Bulbusvolumetrie

Für die Messung des Volumen des BO ist die Bulbusvolumetrie ein häufig verwendetes Verfahren (Buschhuter et al. 2008, Gudziol et al. 2009, Haehner et al. 2008). Das Interesse an dem VBO ist in den letzten Jahren gewachsen, was wohl mit der Vorstellung zusammenhängt, dass die Stärke der Riechfunktion durch die Größe des BO widergespiegelt wird (Hummel et al. 2013a).

In verschiedenen Studien kam es zu dem Ergebnis, dass das Volumen des BO mit der menschlichen Riechfunktion korreliert (Hummel et al. 2011, Yousem et al. 1997).

Buschhuter et al. beschrieben die MRT-basierte Volumetrie als ein ideales Instrument, um das Bulbusvolumen verlässlich zu bestimmen. Das standardisierte Protokoll zur Analyse des BO beinhaltete zwei verschiedene Sequenzen, die gefahren wurden. Diese wurden von zwei unabhängigen Untersuchern vermessen, um eine höhere Reliabilität zu sichern (Buschhuter et al. 2008).

Ebenso stellten sowohl Haehner et al. als auch Gudziol et al. fest, dass das gemessene Bulbusvolumen mit dem Schwellenwert des SDI-Tests korreliert. Bei Haehner et al. ergab sich eine Korrelation von $r = 0,82$ und bei Gudziol et al. zeigte sich eine Korrelation auf der rechten Seite von $r = 0,6$ und auf der linken Seite von $r = 0,49$ (Gudziol et al. 2009, Haehner et al. 2008). Bei Buschhuter et al. konnte eine Korrelation des rechten Bulbusvolumen mit dem rechten SDI-Wert von $r = 0,2$ und auf der linken Seite von $r = 0,28$ gemessen werden. Ebenso korrelierte das gemessene Bulbusvolumen mit dem Schwellenwert (r rechte Seite = $0,12$; r linke Seite = $0,19$) und dem Identifikationswert (r rechte Seite = $0,48$; r linke Seite = $0,39$). Es handelt sich dabei um 125 Personen, von denen keiner an einer Riechstörung litt. Des Weiteren bezeichneten Buschhuter et al. die Bulbusvolumetrie als ein Hilfsmittel, welches mitwirken könnte, die Stadien und Verläufe von Krankheiten zu beurteilen, die mit einem Riechverlust einhergehen. Das Volumen des BO kann das Riechvermögen eines Menschen reflektieren (Buschhuter et al. 2008).

Eine mögliche Fehlerquelle der Bulbusvolumetrie ist, dass die Volumina per Hand vermessen werden. Durch die verschiedenen Schnittebenen ist eine Betrachtung des Bulbus in allen drei Ebenen möglich, wobei jedoch die Ränder oft nicht sicher abgrenzbar sind. Die Ausmessungen könnten in zukünftigen Studien von mehreren Untersuchern vorgenommen werden, die dann übereinander gelegt und gemittelt werden. Dadurch ließe sich der untersucherabhängige Fehler verkleinern.

Burmeister et al. verwendeten in ihrer Studie zum Messen des VBO die CISS-Sequenz mit einer Schichtdicke von $0,4$ mm. Mit dieser CISS-Sequenz erreichten sie eine hohe

Signalintensität für den BO. Der Vorteil der MRT-Sequenzen mit einer harten T2-Wichtung wie z. B. CISS ist, dass diese Technik ebenso helle Signale von Flüssigkeiten sowie schwache Signalintensitäten von anderen Geweben errechnet. Durch die hohe Auflösung von 0,4 mm resultieren exzellente Werte für den Signal-Rausch-Abstand und den Kontrast-Rausch-Abstand. Der Nachteil der CISS-Sequenz ist das Auftreten von Artefakten und der schwache Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz. Die Artefakte lassen sich nicht ganz vermeiden (Burmeister et al. 2011).

6.3.3 Voxelbasierte Morphometrie

Die Methode der VBM entspricht heute dem Goldstandard für morphometrische Untersuchungen. Dennoch ist dieses Verfahren zur volumetrischen Analyse des Gehirns umstritten (Tittgemeyer und von Cramon 2004), wie im Folgenden weiter erläutert wird.

Um eine Vergleichbarkeit für die in dieser Studie gewonnen Datensätze zu erreichen, wurden alle Messungen an ein und demselben MRT-Scanner mit gleicher Feldstärke (3 Tesla) durchgeführt. Das Messprotokoll wurde während der Datengewinnung nicht verändert. Eine regelmäßige Wartung der Geräte hat stattgefunden. Laut Tittgemeyer und von Cramon erfüllt dies eine zentrale Anforderung, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern.

Eine andere Fehlerquelle ist auch das unterschiedliche Positionieren des Kopfes des Patienten unter der Spule des MRT (Littmann et al. 2006). Dies wurde mittels genauer Positionierung jedes Probanden mit Fixation des Kopfes unter der Spule versucht zu minimieren.

Da sich die MP-RAGE-Sequenz besonders dafür eignet, Hirnstrukturen darzustellen, die im Riechsystem dem BO übergeordnet sind, wurde diese Untersuchung gewählt.

Durch die Kombination des validierten Riechtests Sniffin' Sticks, der Ermittlung des Volumens des BO und der Anwendung der VBM kann ein Zusammenhang zwischen Riechleistung und Volumenzunahme oder –abnahme des BO bzw. von olfaktorisch interessanten regionalen Hirnvolumina untersucht werden.

Es gibt eine Vielzahl an VBM-Analysen, die allerdings teilweise zu widersprüchlichen Ergebnissen bei identischen Fragestellungen kommen (Tittgemeyer und von Cramon 2004). Tittgemeyer und von Cramon sind der Meinung, dass die Varianzquellen der MR-basierten Morphometrie hauptsächlich durch drei Einflussfaktoren bestimmt werden. Es werden normative Kenngrößen benötigt, um den pathologischen Befund gegenüber der Normvarianz abzugrenzen. Das Erlangen dieser Normvarianzen von Gehirnen Verstorbener ist ein Problem. Es vergeht z. B. einige Zeit bis das Hirnpräparat nach dem Tod eines Menschen fixiert wird. Hinzu kommen Fixierungsartefakte sowie verschiedene Fixierungs-

Einbettungs-, Färbe- und Morphometriemethoden, die die Vergleichbarkeit erschweren. Es werden sehr große Stichproben sowie evtl. der Zugriff auf nationale oder internationale Gehirndatenbanken benötigt.

Ein weiterer wichtiger Punkt von Tittgemeyer und von Cramon sind die physiologischen Einflussfaktoren. Die morphologischen Veränderungen des Gehirns über einen gewissen Zeitraum können durch Perfusionsveränderungen, Schwankungen in Fett- und Wassergehalt des Hirngewebes sowie Medikamente beeinflusst werden. Studien haben ergeben, dass sogar schon hormonelle Schwankungen im Rahmen des Menstruationszyklus morphometrisch auffällig werden können (Grant et al 1988). Vor allem aber der Hydratationszustand eines Probanden hat einen großen Einfluss auf das zu messende Hirnvolumen.

In der vorliegenden Studie nahm ein Proband der Trainingsgruppe ein kortisonhaltiges Nasenspray. Dies führte aber nur zu lokalen Veränderungen und es war keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten. Des Weiteren ist die Kontrolle des endokrinen Status sowie des Hydratationszustandes nur schwer und im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Als letzten Punkt führen Tittgemeyer und von Cramon noch die Datenanalyse als Einflussfaktor auf die Ergebnisse der VBM auf. Es wirken sich sowohl die Auflösung der Tomogramme als auch der Bildkontrast auf die Ergebnisse aus. Die Ortsauflösung in der MRT beträgt typischerweise 1 mm. In einem Voxel (Volumenelement) von 1 mm³ sind oft mehrere Materialien enthalten. Das wird als Teilvolumeneffekt beschrieben. Dadurch kommt es zu Unsicherheiten bei der Feststellung von Strukturrändern. Als Beispiel nennen Tittgemeyer und von Cramon einen Würfel mit einer Kantenlänge von 10 mm und einem entsprechenden Volumen von 1000 mm³. Ein Würfel mit einer Kantenlänge von 11 mm hat bereits ein Volumen von 1331 mm³. Das heißt eine Randunsicherheit von einem Millimeter ergibt einen Volumenunterschied von 33 %. Durch die Teilvolumeneffekte unterliegen kleinere Strukturen einer größeren Fehlerrate. Des Weiteren kann eine Struktur nur genau erfasst werden, wenn sie klare Begrenzungen aufweist. Beispielsweise sind Amygdala und der präpiriforme Kortex nur schwer voneinander abzugrenzen. Dadurch bleibt eine Restunsicherheit in der Segmentierung der olfaktorischen Areale bestehen (Tittgemeyer und von Cramon 2004).

Weiterhin werden alle MRT-Datensätze auf ein Referenzgehirn registriert. In der hier dargestellten Studie wurde das MNI-Normalhirn (Montreal Neurological Institute) als Referenzgehirn verwendet. Die morphologischen Unterschiede fallen umso geringer aus, je besser das Registrierungsverfahren ist. In der VBM muss also ein Kompromiss zwischen der absoluten Anpassung an das Referenzgehirn (dann wären die Datensätze identisch) und der

Angleichung grober anatomischer Strukturen gefunden werden (Ashburner und Friston 2000). Diese Zwischenlösung ist mathematisch nicht klar definiert (Tittgemeyer und von Cramon 2004).

Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen wurden in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen, damit zentrale Pathologien wie Atrophien die Ergebnisse nicht verfälschen konnten. Dennoch gab es keine absolute Sicherheit, dass keine beginnende neurodegenerative Erkrankung vorlag. Der MMST diene ebenfalls dazu, eine neurodegenerative Erkrankung auszuschließen, was aber mit dem Test nur grob gelingt und nicht mit hundertprozentiger Sicherheit erreicht werden kann.

Ridgway et al. zeigten weitere Grenzen der VBM auf und beschrieben eine Liste von zehn Punkten, die eingehalten werden müssen, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Besonders hervorzuheben ist, dass durch Unterschiede in der individuellen Gyrfizierung und im Bereich komplexer Hirnstrukturen die Exaktheit der Normalisierung eingeschränkt sein kann (Ridgway et al. 2008).

Ebenfalls sind Michelli et al. zu erwähnen, die darauf hinweisen, dass wenig darüber bekannt ist, welche anatomischen Besonderheiten auf Zellebene exakt den in der VBM zu findenden Volumenunterschieden zugrunde liegen (Michelli et al. 2005).

Nichtsdestotrotz ist die Auswertung der Datensätze für die vorliegende Arbeit mittels VBM als üblich zu betrachten.

Es gibt zahlreiche olfaktorische Studien, in denen die VBM als Methode zur volumetrischen Analyse des Gehirns verwendet wurde (Bitter et al. 2010a Bitter et al. 2011a, Bitter et al. 2011b).

Die VBM bietet im Vergleich zur manuellen Volumetrie den Vorteil der untersucherunabhängigen Ganzhirnanalyse unter Berücksichtigung der verschiedenen Hirnsubstanzen (Bitter et al. 2011a).

Die Reliabilität der Ergebnisse ist durch die Standardisierung bei der Datenakquisition und Auswertung gesichert und liefert eine gute Grundlage für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

6.4 Betrachtung der gewonnenen Ergebnisse

6.4.1 SDI

Wie bereits in den vorhergehenden Kapiteln ausführlich erläutert, ist aufgrund von zahlreichen Studien (z. B. Damm et al. 2014, Haehner et al. 2013, Hummel et al. 2009) mit einer Vergrößerung des SDI-Wertes nach dem Schnüffeltraining in der Trainingsgruppe zu rechnen.

Von diesen Studien unterscheidet sich die hier dargestellte Arbeit in zwei Punkten grundlegend. Zum einen wurden ausschließlich normal riechende Personen untersucht, die laut SDI-Test dann aber als tatsächliche Normosmiker oder auch als Hyposmiker eingestuft werden mussten. Zum anderen benutzte die Trainingsgruppe für ihr Schnüffeltraining einen Leerreiz, indem sie an einer geruchsneutralen Weithalsflasche schnüffelte.

Sobel et al. kamen in Ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Schnüffeln, egal ob mit einem Duftstoff oder ohne, primär eine Aktivierung im piriformen Kortex des Temporallappens und in den medialen und posterioren orbito-frontalen Gyri des Frontallappens auslöst. Der Ausgangspunkt für diese durch Schnüffeln induzierte Aktivierung ist die somatosensorische Stimulation, ausgelöst durch den Luftstrom, der durch die Nasenlöcher gezogen wird (Sobel et al 1998).

6.4.1.1 Werte getrennt für beide Nasenseiten

SDI-Werte

Im Folgenden soll nun der Frage nachgegangen werden, ob sich der SDI-Wert und somit das Riechvermögen in der Trainingsgruppe durch das 14-tägige Schnüffeltraining an blanks verbessern ließ.

Bei der Trainingsgruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der SDI-Werte von im Schnitt 1,88 Punkten ($p = 0,02$) zwischen Tag 1 und Tag 15 auf der rechten Nasenseite und einer statistisch signifikanten Zunahme von im Schnitt 2,76 Punkten ($p < 0,001$) auf der linken Nasenseite. Somit ist davon auszugehen, dass das Schnüffeltraining mit Neutralluft zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Riechvermögens führt. Es haben sich 19 Probanden mit der rechten Nasenseite und 21 Probanden mit der linken Nasenseite im Riechvermögen verbessert.

Gudziol et al. stellten in ihrer Studie fest, dass 60 % der von ihnen getesteten Probanden die Riechverbesserung selbst erst bemerkten, wenn der SDI-Score um 5,5 Punkte anstieg. Es handelte sich hierbei um anosmische und hyposmische Probanden (Gudziol et al. 2006). In

der vorliegenden Studie erfolgte keine allgemeine Befragung, ob die Probanden der Trainingsgruppe eine subjektive Verbesserung ihres Riechvermögens nach dem Training feststellten. Da es sich um normosmische Probanden handelte, stellt sich zudem die Frage, ob es ein „noch besser Riechen“ gibt.

In Anbetracht der Ergebnisse anderer Studien zum Riechtraining (z. B. Geissler et al. 2014, Haehner et al. 2013, Hummel et al. 2009) entsprach die statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach dem 14-tägigen Schnüffelttraining den Erwartungen, da es auch hier zu einer statistisch signifikanten Zunahme des SDI-Wertes kam. Allerdings handelte es sich bei den Probanden, der drei o. g. Autoren um hyposmische und anosmische Patienten, bei denen sich nach einem Riechtraining ein besseres Riechvermögen feststellen ließ. Bei Geißler et al. 2014, Haehner et al. 2013 und Hummel et al. 2009 trainierten die Patienten zudem mit verschiedenen Düften z. B. Eucalyptus, Rose oder Zitrone.

Bei der Kontrollgruppe kam es zu einer leichten Zunahme der SDI-Werte durchschnittlich von 0,45 Punkten für die rechten Nasenseite ($p = 0,47$) und 1,38 Punkten für die linke Nasenseite ($p = 0,1$). Anhand der p -Werte lässt sich erkennen, dass diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind. Dennoch entspricht das Ergebnis in etwa den Erwartungen. Da kein Training stattgefunden hat, muss davon ausgegangen werden, dass sich die Riechfunktion auch nicht verändern kann. Die signifikante Zunahme des SDI-Wertes der Trainingsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe ist ein weiterer Hinweis darauf, dass Schnüffeln die Riechwahrnehmung steigert.

Mögliche Ursache für die nur geringen Punktanstiege der SDI-Werte in der Trainingsgruppe könnte sein, dass die Probanden den Ablauf des SDI-Tests nicht kannten. Einige Probanden haben angemerkt, dass es ihnen bei der zweiten Messung leichter gefallen sei, den Test durchzuführen, weil sie schon wussten, was bei den Tests auf sie zukommt. Die Probanden haben zwar vorab eine Probandeninformation erhalten, in der der Ablauf der Studie umfassend erklärt wurde, aber einige hätten sich eine visuelle Erklärung gewünscht, eventuell mit Hinweis auf ein Video in der Probandenaufklärung. In einer Videoaufzeichnung könnten die drei Tests mit je einem Beispiel gezeigt werden, damit die Probanden bereits im Vorfeld einen Eindruck gewinnen können, wie die Tests ablaufen (Schlafbrille auf den Augen, in welchem Abstand der Stift unter die Nase gehalten wird, wie geschnüffelt wird, etc.).

Ebenso merkten einige Probanden an, dass die Umgebungsgeräusche (andere anwesende Probanden, Mitarbeiter, Geräusche der MRT aus dem Nebenraum) ihre Aufmerksamkeit störten.

Beim Vergleichen des Riechvermögens zu den Messzeitpunkten t1 und t2 zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe ergab sich auf der linken Nasenseite an Tag 15 für die Verbesserung des Riechvermögens bei der Trainingsgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,04$). Das deutet darauf hin, dass besonders die linke Nasenseite bei der Trainingsgruppe von dem Riechtraining profitiert hat. Warum sich die rechte Nasenseite zwischen Trainings- und Kontrollgruppe nicht unterschied, bleibt unklar. Möglicherweise war die rechte Nasenseite der Trainingsgruppe weniger am Training beteiligt als die linke Seite. Es gab bei dieser Studie keine Anweisung, in welcher Hand das Riechgefäß unter die Nase gehalten werden sollte. In einer weiteren möglichen Studie sollte den Probanden hier ein einheitliches Schema vorgegeben werden. Es könnte sich aber auch um ein zufälliges Ergebnis handeln. Es werden weitere Untersuchungen mit einer größeren Probandenzahl als notwendig erachtet.

Schwellenwerte

Dass der Schwellenwert für die Wahrnehmung sehr wichtig ist, zeigten u. a. Doty et al. und Hummel et al. (Doty et al. 1995, Hummel et al. 1997). Der Erinnerungsfaktor ist bei der Ermittlung der Schwelle im Gegensatz zum Diskriminations- und Identifikationstest sehr gering.

In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Schwellenwert auf der linken Seite statistisch signifikant ($p = 0,005$), auf der rechten Seite nur tendenziell ($p = 0,09$). Auf der linken Seite ergab sich somit eine statistische Signifikanz sowohl im SDI-Score als auch im Schwellenwert, was dafür spricht, dass das Riechtraining einen positiven Effekt auf das Riechvermögen hatte. Es wäre von Interesse bei der nächsten Studiengruppe die Händigkeit zu erfassen, was in dieser Studie nicht gemacht wurde. Ebenso könnte es einen Einfluss haben, in welcher Hand das Schnüffelgefäß gehalten wird und in welcher Hand sich das Telefon befindet. So könnte die Glasflasche nicht genau mittig unter die Nase gehalten worden sein. Diese Punkte sind bei einer erneuten Studie zu berücksichtigen.

Bei der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Zunahme des Schwellenwertes. Im Vergleich der Trainings- und Kontrollgruppe verfehlte der Riechgewinn auf der linken Nasenseite bei der Trainingsgruppe knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,05$) mit einer statistischen Power von 0,67. Mit einer größeren Probandengruppe könnte wahrscheinlich das Signifikanzniveau und eine höhere statistische Power erreicht werden.

Diskriminationswerte

Beim Diskriminationswert zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie schon beim Schwellenwert. In der Trainingsgruppe verbesserte sich der Diskriminationswert auf der linken Nasenseite statistisch signifikant ($p = 0,02$), auf der rechten Nasenseite nur tendenziell ($p = 0,09$). Bei der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Zunahme des Diskriminationswertes.

Auch beim Diskriminationswert kommt es bei der Trainingsgruppe zumindest auf einer Seite zu einer signifikanten Zunahme des Wertes nach dem Schnüffeltraining. Da es sich auch bei diesem Test um die linke Nasenseite handelt, lässt sich daraus schlussfolgern, dass das Schnüffeltraining einen positiven Einfluss, zumindest bei dieser Nasenseite, auf das Riechvermögen hat. Mögliche Ursachen für eine nur einseitige signifikante Verbesserung wurden bereits diskutiert.

Der Gruppenvergleich zeigte lediglich einen statistisch signifikanten höheren Wert in der Kontrollgruppe an Tag 1. Die für uns interessanten Werte, nämlich nach dem Riechtraining, sind allesamt nicht statistisch signifikant different.

Identifikationswerte

Bei den Identifikationswerten zeigten weder Trainings- noch Kontrollgruppe statistisch signifikante Veränderungen. Anhand der Zahlen ist auch erkennbar, dass es zu fast keiner Zunahme an Tag 15 im Vergleich zu Tag 1 kam. Das könnte daran liegen, dass die Probanden bereits an Tag 1 sehr gute Punktzahlen erreicht haben und die meisten der Probanden eher aufgrund des Erinnerungseffekts an Tag 15 den gleichen Duftstoff identifiziert und sich weniger auf eine neue kognitive Auswahl beim Schnüffeln an dem Stift konzentriert haben.

Die Identifikationswerte unterschieden sich zu Beginn und am Ende der Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen Trainings- und Kontrollgruppe. Dies könnte jedoch auch dadurch bedingt sein, dass der Identifikationstest ein überschwelliger Test ist und so geringe Schwellenverbesserungen die Erkennung überschwelliger Gerüche nicht unbedingt beeinflussen.

6.4.1.2 Werte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2

SDI-Werte

Es wurden weiterhin die SDI-Werte der schlechteren Nasenseite an Tag 1 im Vergleich zur gleichen Nasenseite an Tag 15 analysiert. Einige Werte davon lagen im hyposmischen Bereich. Eine getrennte Analyse der Hyposmiker ist erfolgt, da sich eventuell ein Effekt des Schnüffeltrainings auf diese zeigen könnte, wie auch schon Hummel et al. und Geissler et al. in ihren Studien ermittelt haben (Geissler et al. 2014, Hummel et al. 2009).

In der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des SDI-Wertes im Schnitt von 4,14 Punkten ($p < 0,001$). Es kommt unter dem Schnüffeltraining also auch zur Verbesserung des SDI-Wertes, wenn die Daten der schlechteren Nasenseite verwendet werden. Insgesamt verbesserten sich 24 Probanden und nur ein Proband verschlechterte sich.

Im Vergleich von t1 und t2 zeigt sich damit durchschnittlich eine größere Punktzunahme des SDI-Scores, wenn nur die zu Zeitpunkt t1 schlechtere Nasenseite betrachtet wird (+ 4,14) und nicht beide Nasenseiten getrennt bestimmt werden (+ 1,88 rechts, + 2,76 links).

Bei der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einer Verbesserung an Tag 15 mit einem statistisch signifikanten Ergebnis. Der SDI-Wert nahm um 2,53 Punkte zu ($p < 0,001$). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant, spiegelt jedoch nicht die Erkenntnisse aus den Studien von z. B. Hummel et al. (2009) und Haehner et al. (2013) wider, da in diesen die Kontrollgruppe keine statistisch signifikante Zunahme des Riechvermögens gezeigt hatte. Die Verbesserung ist wahrscheinlich eher zufällig und lässt sich eventuell auf die kleine Studiengruppe zurückführen. Deswegen muss das Ergebnis zwingend an einem größeren Kollektiv überprüft werden. Es könnten aber auch Störungen bei der Testdurchführung eine Rolle gespielt haben.

Der Vergleich der SDI-Werte der schlechteren Nasenseite von Trainings- und Kontrollgruppe zeigt zu Beginn der Untersuchung keine Unterschiede, was bei gleicher Ausgangslage zu erwarten war. Nach dem Schnüffeltraining zeigte die Trainingsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung des Riechvermögens ($p = 0,047$), was wieder für den positiven Effekt des Schnüffeltrainings auf das Riechvermögen spricht.

Schwellenwerte

Bei der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des Schwellenwertes im Schnitt von 1,94 Punkten ($p < 0,001$). Somit kommt es unter dem Schnüffeltraining auch zur Verbesserung des Schwellenwertes, wenn die Daten der

schlechteren Nasenseite verwendet werden. Es liegt eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl vom SDI-Wert als auch vom Schwellenwert vor.

Bei der Kontrollgruppe kam es zu einer Verbesserung an Tag 15 mit einem ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis. Der Schwellenwert nahm um 1,23 Punkte zu ($p = 0,008$).

Die Schwellenwerte der schlechteren Nasenseite unterschieden sich zu Beginn und am Ende der Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

Diskriminationswerte

Bei der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des Diskriminationswertes im Schnitt von 1,84 Punkten ($p < 0,001$). Somit kommt es unter dem Schnüffeltraining auch zur Verbesserung des Diskriminationswertes, wenn die Daten der schlechteren Nasenseite verwendet werden.

Bei der Kontrollgruppe kam es nach 15 Tagen zu keiner Änderung.

Die Diskriminationswerte der schlechteren Nasenseite unterschieden sich zu Beginn und am Ende der Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

Identifikationswerte

Bei der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des Identifikationswertes im Schnitt von 0,8 Punkten ($p = 0,005$). Somit kommt es unter dem Schnüffeltraining auch zur Verbesserung des Identifikationswertes, wenn die Daten der schlechteren Nasenseite verwendet werden.

Bei der Kontrollgruppe kam es zu keiner statistisch signifikanten Zunahme des Identifikationswertes.

Die Identifikationswerte der schlechteren Nasenseite unterschieden sich zu Beginn und am Ende der Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

Was bei der Untersuchung der schlechteren Nasenseite zum Zeitpunkt t1 verglichen mit der gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2 auffällt, ist, dass sich der SDI-Wert und der Schwellenwert bei Trainings- und Kontrollgruppe statistisch signifikant verbessern. Diskrimination- und Identifikationswert nehmen hingegen nur in der Trainingsgruppe statistisch signifikant zu.

Die gleichzeitige Verbesserung des SDI-Wertes und des Schwellenwertes in beiden Gruppen ist nicht abschließend erklärbar, wenngleich diese in der Kontrollgruppe geringer ausfällt als in der Trainingsgruppe. Möglicherweise waren die Probanden zum einen mit dem

Schwellentest an Tag 15 vertrauter als an Tag 1 und erreichten deshalb einen höheren Score. Bei zukünftigen Studien sollte der Erläuterung des Testablaufs vor der eigentlichen Testung daher mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Da bei diesen Berechnungen nur die schlechtere Nasenseite mit einbezogen worden ist, ist es möglich, dass bei vielen Probanden die Durchgängigkeit des Nasenlochs an Tag 1 teilweise oder vollständig reduziert und an Tag 15 nicht eingeschränkt war, wodurch ein besseres Riechen ermöglicht wurde (Nasenzzyklus). Das trifft zwar für beide Gruppen zu, zweifellos zeigt die Trainingsgruppe aber höhere Zunahmen in den jeweiligen Werten an Tag 15, was für den positiven Effekt des Schnüffeltrainings spricht.

6.4.1.3 Werte der Hyposmiker

SDI-Werte

Im Folgenden wurden gezielt die Probanden untersucht, die anhand ihres SDI-Werts als Hyposmiker identifiziert werden konnten.

In der Trainingsgruppe fiel auf, dass sich die sieben Probanden, bei denen an Tag 1 eine einseitige Hyposmie vorlag, an Tag 15 allesamt im SDI-Wert verbessert haben. Ebenso haben sich drei von vier Probanden, bei denen an Tag 1 eine beidseitige Hyposmie vorlag, auf beiden Nasenseiten und der andere der vier Probanden auf einer Nasenseite nach dem Schnüffeltraining im SDI-Wert verbessert. Dies bestätigt die Aussagen der Studien von Hummel et al. (2009) und Geißler et al. (2014), die ebenfalls bei ihren, hier allerdings postviralen, Hyposmikern eine Verbesserung des Riechvermögens nach einem Riechtraining zeigten.

Wie schon in den Ergebnissen erläutert, wurde bei den beidseitigen Hyposmikern nur die schlechtere Seite mit einbezogen und diese zusammen mit den einseitigen Hyposmikern berechnet, um eine größere Stichprobenzahl zu erhalten.

Bei der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des SDI-Wertes im Schnitt von 6,48 Punkten ($p < 0,001$). Demnach ist eine Verbesserung des SDI-Wertes unter dem 14-tägigen Schnüffeltraining auch dann feststellbar, wenn die Daten von Hyposmikern verwendet werden. Im Vergleich zu den Erhebungen des SDI-Wertes bei allen Probanden, konnte bei den Hyposmikern im Schnitt sogar eine noch größere Zunahme der Punktzahl im SDI-Test erreicht werden.

In der Kontrollgruppe haben sich fünf der sechs Probanden mit einseitiger sowie die drei Probanden mit beidseitiger Hyposmie im SDI-Wert verbessert.

Bei der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu einer Verbesserung an Tag 15 mit einem statistisch signifikanten Ergebnis. Der SDI-Wert nahm im Schnitt um 3,55 Punkte ($p = 0,006$) zu. Im Grunde sollte eine Verbesserung der Werte ausbleiben, da kein Schnüffeltraining durchlaufen wurde. Dies könnte eventuell mit dem schon beschriebenen Erinnerungseffekt oder auch dem Nasenzyklus zusammenhängen.

Die Trainingsgruppe erzielt bei der Verbesserung des Riechvermögens und dadurch auch im Riechgewinn eine bedeutsame Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Trainingsgruppe erzielte durchschnittlich 3,57 Punkte mehr im SDI-Wert als die Kontrollgruppe ($p = 0,005$). Dies zeigt erneut, dass sich ein 14-tägiges Schnüffeltraining positiv auf den Riechgewinn auswirkte. Auch bei der Betrachtung der Differenzen der SDI-Werte zwischen Tag 1 und Tag 15 zeigte die Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Werte ($p = 0,01$). Auch hier ist jedoch die Teststärke gering ($\text{Power} = 0,67$). Das liegt sicher an der geringen Fallzahl der beiden Untergruppen (Trainingsgruppe: 11; Kontrollgruppe: 10). In einer neuen Studie müsste die Fallzahl deutlich höher liegen.

Schwellenwerte

Bei der Trainingsgruppe ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme des Schwellenwertes im Schnitt von 2,16 Punkten ($p = 0,006$). Somit kommt es unter dem Schnüffeltraining auch dann zur Verbesserung des Schwellenwertes, wenn die Daten der Hyposmiker verwendet werden.

Bei der Kontrollgruppe kam es zu einer Verbesserung an Tag 15 mit einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis. Der Schwellenwert nahm im Schnitt um 1,05 Punkte zu ($p = 0,24$).

Die Schwellenwerte der Hyposmiker unterschieden sich zu Beginn und am Ende der Untersuchung nicht statistisch signifikant zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.

Da es aber im SDI-Wert zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Riechvermögens beider Gruppen und beim Schwellenwert nur bei der Trainingsgruppe kam, wird im Weiteren betrachtet, inwieweit Diskrimination und Identifikation Einfluss auf den SDI-Wert haben.

Diskriminationswerte

Der Diskriminationswert nahm sowohl in der Trainings- als auch in der Kontrollgruppe statistisch signifikant zu (Trainingsgruppe: 2,91 Punkte, $p = 0,007$, Kontrollgruppe: 1,9 Punkte, $p = 0,01$). Die Zunahme ist in der Trainingsgruppe größer als in der Kontrollgruppe, was auf die Effektivität des Schnüffeltrainings hindeutet.

Beim Vergleich der beiden Gruppen zur Verbesserung der Diskrimination hat die Verbesserung des Diskriminationsvermögen in der Trainingsgruppe an Tag 15 nur knapp die statistische Signifikanz verfehlt ($p = 0,052$). Bei einer stärkeren Gruppengröße könnte hier eventuell eine statistische Signifikanz zu Gunsten der Trainingsgruppe erreicht werden.

Identifikationswerte

Der Identifikationswert zeigt ebenso sowohl bei der Trainings- als auch der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Zunahme (Trainingsgruppe: 1,45 Punkte, $p = 0,01$, Kontrollgruppe: 0,7 Punkte, $p = 0,045$).

Beim Vergleich der beiden Gruppen kam es zu keinem statistisch signifikanten Unterschied.

6.4.1.4 Resümee der SDI-Tests

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Schnüffeltraining tendenziell einen positiven Effekt auf das Riechvermögen der Trainingsgruppe hatte. Allerdings sind die Ergebnisse nicht so eindeutig wie erhofft, da es auch bei der Kontrollgruppe bei einigen Messungen zu statistisch signifikanten Verbesserungen des Riechvermögens kam. Festzuhalten ist dabei, dass bei der Trainingsgruppe die Messwerte an Tag 15 im Schnitt immer eine größere Zunahme der Punktzahl ergaben als die Messwerte der Kontrollgruppe, was als positiver Effekt des Schnüffeltrainings auf das Riechvermögen gewertet werden kann. Bei hyposmischen Ausgangswerten war nach einem Schnüffeltraining an blanks im Vergleich zur Kontrollgruppe eine bedeutsame Riechverbesserung feststellbar.

Im Rahmen der Auswertung wurden mögliche Fehlerquellen aufgedeckt, welche für weitere Studien zu beachten sind. Ein größeres Probandenkollektiv ist dabei ebenso ratsam wie die Verlängerung des Schnüffeltrainings, um die Unterschiede zwischen Trainings- und Kontrollgruppe deutlicher herauszustellen. Weiterhin sollten in nachfolgenden Studien entweder nur Nichtraucher oder nur Raucher für beide Gruppen untersucht werden, wobei bei den Rauchern auch auf eine ähnliche Anzahl an packyears zu achten wäre, da die Dauer des Rauchens einen Einfluss auf das Riechvermögen nimmt (Gudziol et al.2013).

Zudem sollte der Riechtest in einer absolut ruhigen Umgebung stattfinden, sodass eine Ablenkung durch Nebengeräusche oder andere anwesende Personen ausgeschlossen wird. Ebenso wäre es hilfreich die Probanden vor Beginn der Studie mit dem Sniffin' Sticks Test intensiver vertraut zu machen. Dies kann einer Verfälschung der Ergebnisse zum Zeitpunkt t2 entgegenwirken, da die Probanden den Ablauf somit bereits zu Zeitpunkt t1 kennen.

6.4.2 Test-Retest-Reabilität

Es ist anhand Tabelle 27 zu erkennen, dass es bei den Messwerten SDI, S, D und I zu unterschiedlichen Korrelationen auf der rechten bzw. linken Nasenseite kam, da die Probanden der Kontrollgruppe auf den jeweiligen Nasenseiten unterschiedlich gut rochen (verursacht beispielsweise durch den schon erwähnten Nasenzyklus).

Es gibt verschiedene Studien, die die Test-Retest-Reabilität des SDI-Tests ermittelt haben. Einige werden im Folgenden mit den Ergebnissen der hier dargestellten Studie verglichen. Was allerdings bedacht werden sollte, ist, dass in der vorliegenden Arbeit die Daten nur von normal riechenden Personen verwendet werden. Bei Haehner et al. handelte es sich zum Teil auch um Normosmiker zum Teil aber um Personen mit Riechverlust (Haehner et al. 2009). In der Studie von Doty et al. nahmen 57 gesunde Personen, die nie geraucht haben, teil (Doty et al. 1995). Ebenso wurden bei Hummel et al. nur die Daten von gesunden Probanden verwendet, die Leistung des Riechvermögens wurde bei den Auswahlkriterien nicht gesondert aufgezählt (Hummel et al. 1997).

In der Studie von Doty et al. ergibt sich bei dem „Single ascending series butanol odor detection threshold test“ eine Test-Retest-Reliabilität von $r = 0,49$ (Doty et al. 1995). In der hier dargestellten Studie wurde eine Test-Retest-Reabilität von $r = 0,31$ (rechts)/ $0,3$ (links) für den Schwellenwert ermittelt. Damit zeigt sich eine schwächere Korrelation als bei Doty et al., was aber mit der kleineren Gruppenstärke in der vorliegenden Arbeit zusammenhängen könnte.

Bei Haehner et al. erreichte die Korrelation des SDI-Tests einen Wert von $r = 0,91$. In der vorliegenden Studie liegt der Korrelationskoeffizient bei $r = 0,64$ (rechts)/ $0,5$ (links), was auf der rechten Nasenseite für einen starken positiven Zusammenhang spricht. Die vorliegende Studie zeigt eine eindeutig positive Tendenz für die hohe Zuverlässigkeit des SDI-Tests. Haehner et al. arbeiteten sowohl mit normosmischen als auch hyposmischen Probanden, was ein Grund für die bessere Test-Retest-Reabilität sein könnte (Haehner et al. 2009).

Für den Schwellenwert erhielten Hummel et al. eine Korrelation von $r = 0,61$. In der vorliegenden Arbeit kann diese stark positive Korrelation nicht bestätigt werden, da der Korrelationskoeffizient bei $r = 0,31$ (rechts)/ $0,3$ (links) liegt (Hummel et al. 1997).

In der Diskrimination erreichte der Korrelationskoeffizient bei Hummel et al. $r = 0,54$ und bei Doty et al. $r = 0,43$ (Doty et al. 1995, Hummel et al. 1997). In der hier dargestellten Studie ergibt sich eine Korrelation von $r = 0,45$ (rechts)/ $0,37$ (links), was in etwa den Ergebnissen der anderen Studien entspricht.

In der Identifikation erzielten Hummel et al. eine Korrelation von $r = 0,73$ (Hummel et al. 1997). Das Ergebnis der hier dargestellten Studie spiegelt den Korrelationskoeffizienten von Hummel et al. in etwa wider mit $r = 0,57$ (rechts)/ $0,67$ (links).

Bei den Werten Diskrimination und Identifikation wird in der vorliegenden Studie eine den anderen Studien ähnliche Korrelation erreicht. Bei diesen beiden Werten spielt das Erinnerungsvermögen der Probanden eine große Rolle, da sich besonders bei der Identifikation die Antwortmöglichkeiten gemerkt werden können. Der Abstand der einzelnen Untersuchungen liegt bei der hier dargestellten Arbeit bei 14 Tagen und in der Studie von Hummel et al. bei ca. zehn Tagen (Hummel et al. 1997).

Im Schwellentest und im Gesamt SDI-Wert weichen die Werte der vorliegenden Arbeit von denen der oben erwähnten Studien ab. Vor allem beim SDI-Wert und dem Schwellenwert sind größere Unterschiede in der Korrelation erkennbar. Eine Ursache hierfür könnte die Größe der Probandengruppe sein. So untersuchten bspw. Hummel et al. 104 normal riechende, gesunde Freiwillige (Hummel et al. 1997).

Da besonders beim Ermitteln der Schwelle kein Erinnerungseffekt zum Tragen kommen kann, könnte ein weiterer Grund für die schwächere Korrelation der hier dargestellten Studie die schon erwähnte Geräuschkulisse während der Durchführung der Sniffin' Sticks Tests sein. Ebenso könnte es eine Rolle spielen, ob nur Normosmiker oder auch Hyp- und Anosmiker untersucht werden.

6.4.3 Bulbusvolumetrie

Das Verfahren der Bulbusvolumetrie wurde bereits in zahlreichen anderen Studien angewandt, um Differenzen des Volumens des BO zu messen.

Hummel et al. zeigten in ihrer Studie, dass das Volumen des BO bei Kindern mit der Riechfunktion korreliert und mit Hilfe der Bulbusvolumetrie die Möglichkeit besteht, Veränderungen in der Gehirnentwicklung zu untersuchen (Hummel et al. 2011). Ebenso kam es bei Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis zu einer Volumenzunahme des BO,

nachdem sie sich einer Operation der Nase unterzogen hatten und wieder besser riechen konnten (Gudziol et al. 2009). Bei verschiedenen neurodegenerativen und psychiatrischen Krankheitsbildern konnte eine Verkleinerung des Volumens des BO im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden, z. B. bei Epilepsie (Hummel et al. 2013b), Morbus Parkinson (Brodoehl et al. 2012), Schizophrenie (Turetsky et al. 2000) und Depression (Negoias et al. 2010). In gleicher Weise ist bei einer posttraumatischen oder postinfektiösen Dysfunktion des Riechvermögens im Vergleich zu einem normalen Riechvermögen von einer Abnahme des Bulbusvolumens auszugehen (Mueller et al. 2005). Diese Erkrankungen wurden in der vorliegenden Studie als Ausschlusskriterien gewertet.

Buschhuter et al. nahmen aufgrund ihrer Untersuchungen an, dass das Volumen des BO die Riechfunktion des Menschen reflektiert und fanden statistisch signifikante Korrelationen zwischen Bulbusvolumen und Riechfunktion unabhängig vom Alter (Buschhuter et al. 2008). Desgleichen korrelierte auch in anderen wissenschaftlichen klinischen Studien das gemessene Bulbusvolumen mit der Riechfunktion (z. B. Gudziol et al. 2009, Hummel et al. 2011).

Hummel et al. überprüften in einer Studie, ob eine Korrelation zwischen den Seitendifferenzen im Volumen des BO und der Riechfunktion besteht. Dazu wurde bei 164 gesunden Probanden das Riechvermögen mittels Sniffin' Sticks und das Volumen des BO MRT-basiert gemessen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass das Volumen des BO teilweise von lateralisierten Einflüssen auf das olfaktorische System abhängt, welches auch die Aufteilung von Prozessen auf die rechte und linke Gehirnhälfte widerspiegelt. Die Seitendifferenzen des Volumens des BO ergaben eine Korrelation mit den Seitendifferenzen im Diskriminationstest von $r = 0,4$ und im Schwellentest von $r = 0,24$ (Hummel et al. 2013a). Daran anknüpfend wurde in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen SDI-Wert, Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert mit dem Volumen des BO bei Probanden der Trainingsgruppe und Kontrollgruppe untersucht. Dabei kam es lediglich zu schwachen Korrelation mit einem Korrelationsquotienten zwischen $r = -0,35$ bis $+0,37$ in beiden Gruppen. Hummel et al. haben eine ähnliche Korrelation ermittelt wie die hier zu untersuchende Studie. Es wurde in beiden genannten Studien mit normal riechenden Probanden gearbeitet.

Bei Haehner et al. hingegen lag eine stark positive Korrelation ($p = 0,82$) zwischen Bulbusvolumen und Schwellentest vor (Haehner et al. 2008). Es handelte sich dabei um eine kleine Stichprobe von 20 Probanden, die alle unter einem Riechverlust litten. Hierdurch ließe sich schlussfolgern, dass bei Personen mit eingeschränkten Riechvermögen ein greifbarer Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Ergebnis im SDI-Test besteht.

Einen weiteren Zusammenhang konnten Hummel et al. herausfinden: Das Bulbusvolumen ist auf der Seite mit dem besseren SDI-Wert größer als auf der Seite mit dem kleinerem SDI-Wert (Hummel et al. 2013a).

In der hier vorliegenden Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang bei der Überprüfung, ob die Volumina der Bulbi größer werden, wenn der SDI-Wert an Tag 15 größer ist als an Tag 1.

6.4.3.1 VBO getrennt für beide Bulbusseiten

Weder bei der Trainings- noch der Kontrollgruppe kam es zu einer statistisch signifikanten Vergrößerung des VBO. Zwar konnte bei zehn Probanden eine Vergrößerung auf der rechten Bulbusseite und bei zwölf Probanden auf der linken Bulbusseite festgestellt werden, jedoch waren diese nicht statistisch signifikant. (Trainingsgruppe: rechte Bulbusseite $p = 0,94$; linke Bulbusseite $p = 0,46$; Kontrollgruppe: rechte Bulbusseite $p = 0,6$; linke Bulbusseite $p = 0,31$).

Die Annahme, dass es bei der Trainingsgruppe zu einer statistisch signifikanten Volumenzunahme kommt, konnte somit nicht bestätigt werden. Bei der Kontrollgruppe sind die Volumenwerte ungefähr gleich geblieben. Dies war zu erwarten, da sie an keinem Schnüffeltraining teilgenommen hatte.

Wie schon bei der Auswertung der SDI-Werte aufgeführt, könnte die Konstanz der Bulbusgröße durch die zu kurze Trainingsdauer von zwei Wochen oder eine zu kleine Stichprobe bedingt sein. Eine weitere Limitation könnte die manuelle Messung des Bulbusvolumens gewesen sein (siehe Kapitel 6.3.2).

Alle berechneten Werte für die Bulbusgröße (rechte Seite/ linke Seite, Tag 1/ Tag 15) waren in der Trainingsgruppe größer als in der Kontrollgruppe. Die Tatsache, dass in der Kontrollgruppe auch Raucher teilnehmen durften und in der Trainingsgruppe nur Nichtraucher eingeschlossen waren, könnte mit diesem Effekt in Zusammenhang stehen. Schriever et al. hielten in ihrer Studie fest, dass bei Rauchern das Volumen des BO kleiner ist als bei Nichtrauchern, obwohl beide Gruppen sich im Riechvermögen nicht unterschieden. Somit kam diese Studie zu dem Schluss, dass sich Rauchen schon negativ auf das Volumen des BO auswirkt bevor eine Verschlechterung des Riechvermögens erkennbar wird. Dies könnte einerseits u. a. damit zusammenhängen, dass sich eine Plattenepithel-Metaplasie und morphologische Veränderungen in den olfaktorischen Rezeptorneuronen von Rauchern finden lassen, andererseits hat Nikotin einen direkten hemmenden Effekt auf die Neurogenese des BO (Schriever et al. 2013).

6.4.3.2 VBO der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2

Analog zum SDI-Wert der schlechteren Nasenseite zum Zeitpunkt t1 zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2 wurde hier ermittelt, wie sich das VBO der kleineren Bulbusseite zum Zeitpunkt t1 im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2 verhält.

Es kam weder bei der Trainingsgruppe noch bei der Kontrollgruppe zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Volumens des BO. Bei der Trainingsgruppe nahm das VBO im Schnitt um $0,82 \text{ mm}^3$ ($p = 0,51$) zu, wobei sich zehn Probanden verbesserten. Bei der Kontrollgruppe fand sich im Mittel eine Zunahme um $0,13 \text{ mm}^3$ ($p = 0,34$).

Aufgrund der nicht statistisch signifikanten Werte kann auch hier davon ausgegangen werden, dass der Zeitraum von 14 Tagen für das Schnüffeltraining zu kurz ist, um Veränderungen des Volumens des BO anzuzeigen. Bei weiteren Studien sollte zwingend der Zeitraum verlängert werden, z. B. drei Monate wie bei Hummel et al. (2009).

6.4.3.3 VBO der Probanden mit hyposmischen SDI-Werten

Fraglich war, ob sich durch das Schnüffeltraining das Bulbusvolumen der Hyposmiker analog zum SDI-Wert vergrößern lässt. Im Rahmen der Auswertung konnte weder für die Trainings- noch die Kontrollgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis festgestellt werden. Lediglich im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich eine, jedoch die statistische Signifikanz knapp verfehlte, Tendenz in der Zunahme der Bulbusgröße nach dem Schnüffeltraining für die Trainingsgruppe. Da bei den Hyposmikern die Stichprobenzahl noch geringer war als bei den normal riechenden Personen, ist für weitere Untersuchungen eine Vergrößerung der Stichprobe erforderlich.

Ausgehend von den Ergebnissen anderer Studien war bei der Trainingsgruppe eine Volumenzunahme des BO und bei der Kontrollgruppe keine Volumenänderung erwartet worden (Buschhüter et al. 2008, Haehner et al. 2008, Hummel et al. 2013).

6.4.3.4 Resümee der Bulbusvolumetrie

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in der hier vorliegenden Arbeit zu keiner statistisch signifikanten Zunahme des VBO unter dem Schnüffeltraining gekommen ist. In anderen Studien wurde bei Hyposmikern und Anosmikern gezeigt, dass das Volumen des BO nach Besserung des Riechvermögens zunehmen kann (z. B. Brodoehl et al. 2012, Buschhüter et al. 2008). Es stellt sich die Frage, ob die Zunahme des Volumens des BO bei Probanden mit normalem Riechvermögen eventuell mit der Änderung weniger Rahmenbedingungen

erreicht werden kann. So sollte der Zeitraum des Schnüffeltrainings verlängert und der Test mit einer größeren Probandenanzahl durchgeführt werden. Genauso wichtig wäre es, dass nur Nichtraucher oder nur Raucher in die Studie eingeschlossen werden, da Raucher ein geringeres Bulbusvolumen aufweisen und der Trainingseffekt möglicherweise beeinflusst wird (Schriever et al. 2013).

Allerdings haben normosmische Menschen ein voll funktionierendes Riechvermögen und eine normale Größe des BO. Es ist also fraglich, ob sich etwas, was bereits ausreichend und gut funktioniert, noch verbessern bzw. vergrößern lässt.

Des Weiteren ist die manuelle Ausmessung des BO durch mehrere Untersucher anzustreben, um die subjektiven Messfehler zu minimieren.

6.4.4 Voxelbasierte Morphometrie

Die Methode der VBM wurde bereits in zahlreichen Riechstudien angewandt (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2011a, Peng et al. 2013). Bitter et al. zeigten in einer Publikation, dass es mithilfe der VBM möglich ist, strukturelle Hirnveränderungen bei Erkrankungen des olfaktorischen Systems nachzuweisen. Es fanden sich bei Anosmikern sowohl in primären als auch in sekundären olfaktorischen Arealen Volumenabnahmen, jedoch wurden keine Volumenzunahmen verzeichnet (Bitter et al. 2011a).

Eine andere Studie von Bitter et al. sagte aus, dass es bei Anosmikern zu einem Verlust von grauer Substanz vor allem im Bereich des Nucleus accumbens, aber ebenso in weiteren primären und sekundären olfaktorischen Arealen kommt (Bitter et al. 2010a).

Peng et al. fanden in ihren Untersuchungen heraus, dass zusätzlich zur Abnahme der grauen Substanz bei Anosmikern auch kleine Bereiche der weißen Substanz, die sich in unmittelbarer Nähe zur grauen Substanz befinden, betroffen sind (Peng et al. 2013).

Bitter et al. ermittelten zudem, dass bei Hyposmikern ebenfalls die graue und weiße Substanz vermindert ist (Bitter et al. 2010b). Des Weiteren zeigten sie, dass es auch bei Patienten mit Parosmien, verglichen mit normosmischen Probanden, zu einem Verlust der grauen Substanz kommt (Bitter et al. 2011b).

Aufgrund dieser zahlreich durchgeführten Studien, die mithilfe der VBM einen Verlust von grauer oder weißer Substanz bei Patienten mit Riechstörungen nachwiesen, ist zu überlegen, ob eine strukturelle Veränderung auch bei Menschen mit normalem Riechvermögen durch ein Schnüffeltraining zu erzielen ist. Dazu lagen bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien vor. Allerdings existieren interessante Studien für andere Sinnessysteme, z. B. für das visuelle

System, welches von Thomas et al. untersucht wurde (die Studie wird im weiteren Verlauf des Textes näher erläutert) (Thomas et al. 2009).

Die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien führten zu der Annahme, dass sich Veränderungen in grauer und weißer Substanz auch bei normal riechenden Menschen, die ein 14-tägiges Schnüffeltraining absolviert haben, finden lassen. Daher bildet dies einen Forschungsgegenstand der hier dargestellten Studie.

Zunächst erfolgte eine Ganzhirnanalyse, bei der die Volumenunterschiede der grauen und weißen Substanz beider Gruppen analysiert wurden.

Hierfür wurde zuerst Tag 15 mit Tag 1 von Trainings- und Kontrollgruppe verglichen (post vs. prae). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Volumenunterschiede bzw. strukturelle Veränderungen in beiden Gruppen. Ebenso ließen sich im Vergleich von Tag 1 mit Tag 15 in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielen (prae vs. post).

Um gezielt die Gebiete zu untersuchen, die durch Schnüffeltraining stimuliert werden, erfolgte eine Analyse bestimmter olfaktorischer Areale (siehe Kapitel 5.5). Auch hier fand sich für beide Gruppen weder im Vergleich von Tag 15 mit Tag 1 noch im Vergleich von Tag 1 mit Tag 15 eine statistisch signifikante Volumenänderung in den ausgewählten Bereichen.

Wie schon erwähnt, gibt es hierzu keine vergleichbaren Publikationen. Es wurde lediglich herausgefunden, dass sich bei Hyposmikern und Anosmikern eine Abnahme der weißen und grauen Substanz feststellen lässt.

Da es bei der vorliegenden Arbeit zu keiner Zunahme der grauen oder weißen Substanz kam, ist erneut die Länge des Trainingszeitraums zu diskutieren. Es bedarf weiterer Studien, die ein Schnüffeltraining bei Probanden mit normalen Riechvermögen über einen längeren Zeitraum (z. B. zwei oder drei Monate) beinhalten. In gleicher Weise sollte eruiert werden, ob die Gruppengröße ausreichend ist und sich die olfaktorischen Areale bei Menschen mit normalem Riechvermögen überhaupt noch vergrößern lassen.

Die Methode der VBM wurde in zahlreichen anderen Studien genutzt, um Größenunterschiede, vor allem der grauen Substanz, sichtbar zu machen. In der Studie von Freund et al. wurden Ultra-Marathonläufer in Bezug auf die Größe ihrer grauen Substanz während des transkontinentalen mehrstufigen 4487 km Laufes untersucht. Dabei handelte es sich um gesunde Probanden, die vor dem Marathon, zweimal während des Marathons und ein letztes Mal acht Monate nach dem Marathon mittels VBM untersucht wurden. Das Volumen

der grauen Substanz nahm während des Rennens leicht ab, wobei vermutet wird, dass für die Reduktion der grauen Substanz die Beanspruchung des täglichen Laufens über weite Distanzen und die damit verbundene Dehydration verantwortlich ist. Nach acht Monaten normalisierte sich das Volumen wieder. Die Ergebnisse der Studie sind nicht statistisch signifikant (Freund et al. 2014).

Wie bereits erwähnt, lieferten Thomas et al. eine interessante longitudinale Studie bezüglich der VBM. Gegenstand der Untersuchungen waren Veränderungen der grauen Substanz während eines einfachen visuellen Trainings. Zunächst erfolgte an Tag 1 und an Tag 15 bei den Probanden, ohne visuelles Training während dieses Zeitraumes, eine Magnetresonanztomographie. Diese Bilder wurden mittels VBM analysiert. Dabei ließ sich keine statistisch signifikante Änderung der Größe der grauen Substanz finden. Dieser Versuch lässt sich mit den Untersuchungen der Kontrollgruppe der hier dargestellten Studie vergleichen. Es ist lediglich aus der Studie von Thomas et al. nicht ersichtlich, ob es sich bei den Probanden um normal riechende Menschen handelte, da lediglich von „gesunden“ Probanden berichtet wurde.

Weder bei Thomas et al. noch in der Kontrollgruppe der hier dargestellten Arbeit lässt sich eine statistisch signifikante Änderung der grauen Substanz (in visuellen Arealen bei Thomas et al bzw. in olfaktorischen Arealen in der vorliegenden Studie) identifizieren, wenn kein Training stattfand. Während des zweiten MRT-Scans wird abwechselnd sowohl eine „Kontrollaufgabe“ als auch eine „Spiegelaufgabe“ von den Probanden ausgeführt. Bei der Kontrollaufgabe sollte den zufälligen Bewegungen eines weißen Punktes auf einem Bildschirm gefolgt werden, indem ein Joystick mit der rechten Hand bewegt wurde. Die Spiegelaufgabe war dieselbe, nur dass der Joystick mit der linken Hand bewegt wurde, die Probanden die Aufgabe also spiegelbildlich ausführen mussten. Bei Thomas et al. folgte nun ein zweiwöchiges, einfaches visuelles Training mit zwölf rechtshändigen Probanden. Sie trainierten 2,5 Stunden am Tag die Spiegelaufgabe. Daraufhin erfolgte eine dritte MRT identisch dem Ablauf des zweiten Scans. Auch hier konnten keine statistisch signifikanten Änderungen der grauen Substanz ermittelt werden. Thomas et al. führten auf, dass es sich eventuell um einen zu geringen Zeitraum des Trainings gehandelt habe. Hierbei ließe sich der Bezug zu der Trainingsgruppe in der hier dargestellten Arbeit finden. Es handelte sich bei Thomas et al. zwar um eine andere Art des Trainings, aber dennoch mit Verfolgung des gleichen Ziels: Veränderungen in der grauen Substanz des Gehirns zu finden. Visuelles und olfaktorisches Training regen dabei natürlich verschiedene Areale an. Dennoch ließen sich bei Thomas et al. ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen erkennen. Gleichwohl

wurde von einer zu kurzen Trainingsperiode gesprochen, die genau wie in der vorliegenden Studie einen Zeitraum von 14 Tagen umfasste. (Thomas et al. 2009).

Resümee

Zusammenfassend lässt sich für die VBM festhalten, dass keine Volumenänderung der weißen und grauen Substanz unter der Durchführung des Schnüffeltrainings stattfand. Dies könnte eventuell durch eine Ausweitung des Zeitraumes des Schnüffeltrainings oder mit einer größeren Probandenanzahl bzw. mit altersmäßig normal Riechenden jedoch als Hyposmiker zu bezeichnenden Probanden erreicht werden.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, welchen Effekt ein 14-tägiges Schnüffeltraining mit Neutralluft auf die SDI-Werte ausübt und ob sich morphologische Veränderungen im VBO und in der Riechbahn ermitteln lassen. Dies wurde mittels Sniffin' Sticks Riechtest, Ausmessen des Volumens des BO und Anwenden der VBM untersucht.

Ebenso war von Interesse, ob sich ein solches Schnüffeltraining unter Fremdkontrolle durchführen lässt.

Für diese Studie wurden 50 Probanden (25 für die Trainings- und 25 für die Kontrollgruppe) eingeschlossen.

Anhand der erhobenen Daten können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Eine hohe Compliance für das Schnüffeltraining war durch das dreimal tägliche Anrufen des Versuchsleiters bei den Probanden der Trainingsgruppe gesichert.

Eine solche Studie mit täglichem Kontakt zu den Probanden ist durchführbar. Es werden dafür jedoch engagierte Probanden benötigt, die während des Schnüffeltrainings immer erreichbar sind. Dies stellt bei Verlängerung des Trainings einen nochmals höheren Aufwand sowohl für Probanden als auch Untersucher dar.

In Bezug auf die SDI-Werte ergaben sich bei allen errechneten Ergebnissen der Trainingsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe bessere Messwerte. Ebenso kam es durch das Schnüffeltraining auch zu einer Verbesserung des Riechvermögens auf der schlechteren und der hyposmischen Nasenseite.

Diese Ergebnisse bestätigen die Studien von bspw. Damm et al. 2014 und Hummel et al. 2009, welche eine Verbesserung des Riechvermögens durch Riechtraining bei Riechkranken feststellten. In einer größeren Untersuchung sollte dem in dieser Studie gewonnenen Befund nachgegangen werden.

Für die Kontrollgruppe konnte bei der Berechnung beider Nasenseiten, im Gegensatz zur schlechteren und hyposmischen Nasenseite, kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Dies widerspricht den in dieser Arbeit beschriebenen Hypothesen, welche auf Grundlage vorhergehender Studien aufgestellt wurden (z. B. Haehner et al. 2013, Hummel et al. 2009). Möglicherweise sind hier physiologische Schwankungen des Riechvermögens ins Kalkül einzubeziehen.

Bei der Berechnung des VBO kam es bei keiner der Untersuchungen zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Hinsichtlich der VBM ergaben sich in keiner Gruppe, weder bei der Ganzhirnanalyse noch bei der Analyse bestimmter olfaktorischer Areale, statistisch signifikante Volumenunterschiede bzw. strukturelle Veränderungen.

Trotz der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse zeigte sich bei den Messungen der Hyposmiker, dass das Schnüffelttraining einen positiven Einfluss auf die Volumenzunahme des BO und der olfaktorischen Areale hat. Dem sollte in weiteren Studien unter Beachtung der im Folgenden dargestellten Punkte nachgegangen werden.

Mögliche Änderungen der Rahmenbedingungen bzw. Fragestellungen für nachfolgende Studien:

- Randomisierung der Probanden
- Probandenauswahl, die dem natürlichen Bevölkerungsdurchschnitt entspricht
- gleicher Anteil weiblicher und männlicher Probanden
- höhere Probandenanzahl
- längere Trainingsdauer der Probanden der Trainingsgruppe
- Unterstützung der Probandenaufklärung bzgl. Sniffin' Sticks Test mittels Video, um Falschantworten auf Grund von Missverständnissen zu vermeiden
- Durchführung des Sniffin' Sticks Riechtests in einem absolut ruhigen, gut belüfteten Raum, um Ablenkungen auf ein Minimum zu reduzieren
- Ausmessung der Volumina der BO durch mehrere Personen, um untersucherabhängige Fehler zu minimieren
- Untersuchungen nur mit Nichtrauchern oder nur Rauchern mit ähnlicher Anzahl an packyears
- ältere Probanden mit höherem Anteil an Hyposmikern
 - Wie lange dauert der Trainingseffekt an? (Yee und Wysocki 2001)
 - Inwiefern beeinflusst der Nasenzyklus das Schnüffelttraining?

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Albrecht J, Wiesmann M.** 2006. [The human olfactory system. Anatomy and physiology]. *Nervenarzt*, 77 (8):931-939.
- Alonso M, Viollet C, Gabellec MM, Meas-Yedid V, Olivo-Marin JC, Lledo PM.** 2006. Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci*, 26 (41):10508-10513.
- Ashburner J, Friston KJ.** 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1):805-821.
- AWMF.** 2007. Riechstörungen- Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>.
- Bauknecht HC, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Goktas O.** 2010. [Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry]. *Rofo*, 182 (2):163-168.
- Bitter T, Bruderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O.** 2010a. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42-47.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C.** 2010b. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses*, 35 (5):407-415.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Gaser C, Guntinas-Lichius O.** 2011a. [Volume alterations in the gray matter of anosmic subjects. Lessons we can learn from voxel-based morphometry]. *HNO*, 59 (3):248-254.
- Bitter T, Siebert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O.** 2011b. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177:177-182.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M.** 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*, 114 (4):733-737.
- Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C.** 2012. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-tesla magnetic resonance imaging. *Mov Disord*, 27 (8):1019-1025.
- Brunn A.** 1892. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Arch Mirk Anat*, 39 (632-651).
- Buck L, Axel R.** 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65 (1):175-187.

- Burmeister HP, Bitter T, Baltzer PA, Dietzel M, Guntinas-Lichius O, Gudziol H, Kaiser WA.** 2011. Olfactory bulb ventricles as a frequent finding--a myth or reality? Evaluation using high resolution 3 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience*, 172:547-553.
- Burmeister HP, Bitter T, Heiler PM, Irintchev A, Frober R, Dietzel M, Baltzer PA, Schad LR, Reichenbach JR, Gudziol H, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA.** 2012. Imaging of lamination patterns of the adult human olfactory bulb and tract: in vitro comparison of standard- and high-resolution 3T MRI, and MR microscopy at 9.4 T. *Neuroimage*, 60 (3):1662-1670.
- Buschhuter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T.** 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42 (2):498-502.
- Bushdid C, Magnasco MO, Vossall LB, Keller A.** 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*, 343 (6177):1370-1372.
- Cain WS, Rabin MD.** 1989. Comparability of two tests of olfactory functioning. *Chemical Senses*, Vol.14 no.4:479-485.
- Damm M.** 2007. [Diagnosis of olfactory disorders--clinical standards and research]. *Laryngorhinootologie*, 86 (8):565-572.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Goktas O, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Huttenbrink KB.** 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*, 124 (4):826-831.
- Doty RL.** 2008. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol*, 63 (1):7-15.
- Doty RL.** 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*, 29 (1):74-81.
- Doty RL, Kamath V.** 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*, 5:20.
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P.** 1995. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses*, 20 (6):645-656.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L.** 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226 (4681):1441-1443.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-198.
- Freund W, Faust S, Gaser C, Gron G, Birklein F, Wunderlich AP, Muller M, Billich C, Schutz UH.** 2014. Regionally accentuated reversible brain grey matter reduction in ultra marathon runners detected by voxel-based morphometry. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 6 (1):4.

- Geissler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O.** 2014. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271 (6):1557-1562.
- Gottfried JA.** 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44-69.
- Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, Teasdale GM.** 1988. Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *J Comput Assist Tomogr*, 12 (1):36-39.
- Graziadei PP, Levine RR, Monti Graziadei GA.** 1979. Plasticity of connections of the olfactory sensory neuron: regeneration into the forebrain following bulbectomy in the neonatal mouse. *Neuroscience*, 4 (6):713-727.
- Gudziol H, Graul J, Bitter T, Guntinas-Lichius O.** 2013. [Ability of smelling is reduced reversibly by acute smoking and permanently by chronic smoking]. *Laryngorhinootologie*, 92 (10):663-666.
- Gudziol V, Lotsch J, Hahner A, Zahnert T, Hummel T.** 2006. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope*, 116 (10):1858-1863.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T.** 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*, 132 (Pt 11):3096-3101.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T.** 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 (6):621-624.
- Haehner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T.** 2009. High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test. *Chem Senses*, 34 (8):705-711.
- Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T.** 2013. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*, 8 (4):e61680.
- Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T.** 2002. Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (4):414-418.
- Hornung DE.** 2006. Nasal anatomy and the sense of smell. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:1-22.
- Hummel T, Welge-Luessen A.** 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. *G Thieme*:13-15.
- Hummel T, Hahner A, Witt M, Landis BN.** 2007a. [Examination of the sense of smell]. *HNO*, 55 (10):827-837; quiz 838.

- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A.** 2007b. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 (3):237-243.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G.** 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22 (1):39-52.
- Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Muller A.** 2005. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm*, 112 (5):669-676.
- Hummel T, Haehner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E.** 2013a. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237:51-55.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB.** 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119 (3):496-499.
- Hummel T, Smits M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhüter D.** 2011. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res*, 214 (2):285-291.
- Hummel T, Henkel S, Negoias S, Galvan JR, Bogdanov V, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Gerber J, Reuner U, Haehner A.** 2013b. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol*, 260 (4):1004-1008.
- Huppelsberg J, Walter K.** 2009. *Kurzlehrbuch Physiologie, Duale Reihe.* Thieme Verlag:355.
- Huttenbrink KB, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hahner A.** 2013. In reply. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (19):346.
- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V.** 2007. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope*, 117 (1):114-120.
- Kleim JA, Markham JA, Vij K, Freese JL, Ballard DH, Greenough WT.** 2007. Motor learning induces astrocytic hypertrophy in the cerebellar cortex. *Behav Brain Res*, 178 (2):244-249.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T.** 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257 (4):205-211.
- Kronthaler F.** 2014. *Statistik angewandt: Datenanalyse ist (k)eine Kunst.* Springer Verlag:59-62.

-
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T.** 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114 (10):1764-1769.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS.** 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*, 28 (8):691-694.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G.** 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*, 110 (3 Pt 1):417-421.
- Littmann A, Guehring J, Buechel C, Stiehl HS.** 2006. Acquisition-related morphological variability in structural MRI. *Acad Radiol*, 13 (9):1055-1061.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH.** 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19 (3):1233-1239.
- Mandairon N, Sultan S, Nouvian M, Sacquet J, Didier A.** 2011. Involvement of newborn neurons in olfactory associative learning? The operant or non-operant component of the task makes all the difference. *J Neurosci*, 31 (35):12455-12460.
- Marschner H.** 2009. Häufigkeit und Ursachen von Riechstörungen in der Jenaer Stadtbevölkerung. Universität Jena, Dissertation.
- Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD.** 1990. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr*, 51 (2):233-240.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J.** 2005. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Curr Med Imaging Rev*, 1 (2):105-113.
- Moran DT, Rowley JC, 3rd, Jafek BW, Lovell MA.** 1982. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*, 11 (5):721-746.
- Moreno MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N.** 2009. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (42):17980-17985.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T.** 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16 (5):475-478.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM.** 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288 (18):2307-2312.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T.** 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169 (1):415-421.
- Ott H, Kopp MV, Lange L.** 2014. Kinderallergologie in Klinik und Praxis. Springer Verlag:146-147.

- Peng P, Gu H, Xiao W, Si LF, Wang JF, Wang SK, Zhai RY, Wei YX.** 2013. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *Br J Radiol*, 86 (1032):20130207.
- Pieperhoff P, Mohlberg H, Amunts K.** 2007. Grundlagen der Morphometrie und Integration anatomischer und funktioneller Bilddaten. In: Schneider F, Fink GR, Hrsg Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie Heidelberg: Springer Medizin Verlag:79-89.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW.** 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56 (2):173-181.
- Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T.** 2001. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr*, 113 (1-2):52-57.
- Ridgway GR, Henley SM, Rohrer JD, Scahill RI, Warren JD, Fox NC.** 2008. Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*, 40 (4):1429-1435.
- Risberg-Berlin B, Moller RY, Finizia C.** 2007. Effectiveness of olfactory rehabilitation with the nasal airflow-inducing maneuver after total laryngectomy: one-year follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133 (7):650-654.
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE.** 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*, 18 (3):695-703.
- Rombaux P, Huart C, De Volder AG, Cuevas I, Renier L, Duprez T, Grandin C.** 2010. Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport*, 21 (17):1069-1073.
- Savic I, Gulyas B.** 2000. PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport*, 11 (13):2861-2866.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P.** 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26 (3):735-745.
- Schersch U.** 2010. Ein Schnupfen reicht für den Geruchsverlust. derStandard.at, <http://derstandard.at/1269448703722/Riech--und-Schmeckstoerungen-Ein-Schnupfen-reicht-fuer-den-Geruchsverlust>, 08.04.2010, derStandard.at GmbH.
- Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T.** 2013. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*, 225 (2):153-157.
- Seo HS, Guarneros M, Hudson R, Distel H, Min BC, Kang JK, Croy I, Vodicka J, Hummel T.** 2011. Attitudes toward Olfaction: A Cross-regional Study. *Chem Senses*, 36 (2):177-187.
- Smith RS, Doty RL, Burlingame GK, McKeown DA.** 1993. Smell and taste function in the visually impaired. *Percept Psychophys*, 54 (5):649-655.

- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV.** 1998. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci*, 18 (21):8990-9001.
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T.** 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (6):635-641.
- Thomas AG, Marrett S, Saad ZS, Ruff DA, Martin A, Bandettini PA.** 2009. Functional but not structural changes associated with learning: an exploration of longitudinal voxel-based morphometry (VBM). *Neuroimage*, 48 (1):117-125.
- Tittgemeyer M, von Cramon DY.** 2004. [Mrt-based morphometry. A current assessment]. *Nervenarzt*, 75 (12):1172-1178.
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE.** 2000. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (5):828-830.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K.** 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 255 (8):1121-1126.
- Waldeck C, Frings S.** 2005. Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung: Wie wir riechen, was wir riechen. *Biol Unserer Zeit*, Wiley-VHC Verlag GmbH & Co:302-310.
- Wehner G, Gehring WJ.** 2007. *Zoologie*. Thieme:448.
- Weiß C.** 2010. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Medizin Verlag Heidelberg:94-95.
- Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA.** 2009. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:730-735.
- Witt M, Hansen A.** 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, Hrsg. *Riech- und Schmeckstörungen Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG 11-26.
- Wysocki CJ, Gilbert AN.** 1989. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. *Ann N Y Acad Sci*, 561:12-28.
- Yee KK, Wysocki CJ.** 2001. Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. *Physiol Behav*, 72 (5):705-711.
- Yousem DM, Geckle RJ, Doty RL, Bilker WB.** 1997. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad Radiol*, 4 (4):264-269.

9 Anhang

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: Abbildungsverzeichnis.....	93
Anlage 2: Tabellenverzeichnis.....	94
Anlage 3: Sniffin' Sticks Formulare.....	96
Anlage 4: Primärdaten.....	98
Anlage 5: Danksagung.....	99
Anlage 6: Ehrenwörtliche Erklärung.....	100

Anlage 1: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: The olfactory neuroepithelium.....	8
Abbildung 2: Überblick über die wichtigsten zentralen olfaktorischen Projektionen, ausgehend von Mitralzellen des Bulbus olfactorius.....	10
Abbildung 3: Coronal T2 weighted magnetic resonance image of the olfactory bulb (arrowheads).....	22
Abbildung 4: Ausmessung des Bulbus olfactorius eines Probandens der hier dargestellten Studie.....	23
Abbildung 5: 3D-Aufnahme der Ausmessung des Volumens des Bulbus olfactorius eines Probanden der vorliegenden Arbeit.....	23
Abbildung 6: Vereinfachtes Beispiel eines Schemas zur VBM.....	25
Abbildung 7: Studienablauf.....	27
Abbildung 8: Schema zur Einteilung der Daten.....	27

Anlage 2: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel zur Berechnung der Butanolschwelle.....	19
Tabelle 2: Stichproben, bei denen keine Normalverteilung vorlag.....	28
Tabelle 3: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte beider Nasenseiten.....	32
Tabelle 4: Vergleich der Änderung des SDI-Wertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe	33
Tabelle 5: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte beider Nasenseiten.....	34
Tabelle 6: Vergleich der Änderung des Schwellenwertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 7: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte beider Nasenseiten.....	35
Tabelle 8: Vergleich der Änderung des Diskriminationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.....	36
Tabelle 9: Mittelwerte der Identifikationswerte beider Nasenseiten.....	37
Tabelle 10: Vergleich der Änderung des Identifikationswert zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 11: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	38
Tabelle 12: Vergleich der Änderung der SDI-Werte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	38
Tabelle 13: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	39
Tabelle 14: Vergleich der Änderung der Schwellenwerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	39
Tabelle 15: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	40
Tabelle 16: Vergleich der Änderung der Diskriminationswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	40
Tabelle 17: Mittelwerte/ Mediane der Identifikationswerte der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	41

Tabelle 18: Vergleich der Änderung der Identifikationswerte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 schlechteren Nasenseite im Vergleich zur gleichen Nasenseite zum Zeitpunkt t2.....	41
Tabelle 19: Mittelwerte/ Mediane der SDI-Werte der Hyposmiker.....	43
Tabelle 20: Vergleich der Änderung des SDI-Wertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker.....	43
Tabelle 21: Mittelwerte/ Mediane der Schwellenwerte der Hyposmiker.....	44
Tabelle 22: Vergleich der Änderung des Schwellenwertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker.....	44
Tabelle 23: Mittelwerte/ Mediane der Diskriminationswerte der Hyposmiker.....	45
Tabelle 24: Vergleich der Änderung des Diskriminationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker.....	45
Tabelle 25: Mittelwerte/ Mediane der Identifikationswerte der Hyposmiker.....	46
Tabelle 26: Vergleich der Änderung des Identifikationswertes zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker.....	46
Tabelle 27: Test-Retest-Reliabilität.....	48
Tabelle 28: Mittelwerte/ Mediane (mm ³) beider Bulbusseiten.....	50
Tabelle 29: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe.....	50
Tabelle 30: Mittelwerte/ Mediane (mm ³) der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2.....	52
Tabelle 31: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der zum Zeitpunkt t1 kleineren Bulbusseite im Vergleich zur gleichen Bulbusseite zum Zeitpunkt t2.....	52
Tabelle 32: Mittelwerte/Mediane (mm ³) der Bulbusseite der Hyposmiker.....	53
Tabelle 33: Vergleich der Änderung des VBO zwischen Trainings- und Kontrollgruppe der Hyposmiker.....	53

Anlage 3: Sniffin' Sticks Formulare

Sniffin' Sticks

Riechtest - Butanolschwelle Stufe 2

Datum: _____

Name: _____ Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____

rechts
links

						Verdünnung						
						1						
						2						
						3						
						4						
						5						
						6						
						7						
						8						
						9						
						10						
						11						
						12						
						13						
						14						
						15						
						16						

Ergebnis

Wendepunkte rechts

W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Mittelwert W1 bis W4 : _____

Mittelwert W4 bis W7 : _____

Wendepunkte links

W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Mittelwert W1 bis W4 : _____

Mittelwert W4 bis W7 : _____

Sniffin' Sticks - Diskrimination

Rechts:

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
korrekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESAMT :

Links:

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
korrekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESAMT :

Sniffin' Sticks - Identifikation

	Wahl 1 R L	Wahl 2 R L	Wahl 3 R L	Wahl 4 R L	korrekt	sicher
Stift 1 : Orange	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brom-beere <input type="checkbox"/>	Erdbeere <input type="checkbox"/>	Ananas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 2 : Rauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klebstoff <input type="checkbox"/>	Leder <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 3 : Honig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vanille <input type="checkbox"/>	Schoko-lade <input type="checkbox"/>	Zimt <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 4 : Schnit-lauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfeffer-minz <input type="checkbox"/>	Fichte <input type="checkbox"/>	Zwiebel <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 5 : Kokos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Banane <input type="checkbox"/>	Walnuß <input type="checkbox"/>	Kirsche <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 6 : Pfirsich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Apfel <input type="checkbox"/>	Zitrone <input type="checkbox"/>	Grapefruit <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 7 : Lakritz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gummibär <input type="checkbox"/>	Kaugummi <input type="checkbox"/>	Kekse <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 8 : Senf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gummi <input type="checkbox"/>	Menthol <input type="checkbox"/>	Terpentin <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 9 : Zwiebel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sauer-kraut <input type="checkbox"/>	Knoblauch <input type="checkbox"/>	Möhren <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 10 : Zigarette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kaffee <input type="checkbox"/>	Wein <input type="checkbox"/>	Kerzen-rauch <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 11 : Melone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfirsich <input type="checkbox"/>	Orange <input type="checkbox"/>	Apfel <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 12 : Gewürz-nelke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfeffer <input type="checkbox"/>	Zimt <input type="checkbox"/>	Senf <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 13 : Birne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pflaume <input type="checkbox"/>	Pfirsich <input type="checkbox"/>	Ananas <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 14 : Kamille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Himbeere <input type="checkbox"/>	Rose <input type="checkbox"/>	Kirsche <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 15 : Anis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rum <input type="checkbox"/>	Honig <input type="checkbox"/>	Fichte <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stift 16 : Brot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fisch <input type="checkbox"/>	Käse <input type="checkbox"/>	Schinken <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anlage 4: Primärdaten

Probanden-ID	Geschlecht	Alter	Tag 1					Tag 1					Tag 15					Tag 15				
			Sniffin' Sticks-Test rechtes Nasenloch				Volumen rechter BO	Sniffin' Sticks-Test linkes Nasenloch				Volumen linker BO	Sniffin' Sticks-Test rechtes Nasenloch				Volumen rechter BO	Sniffin' Sticks-Test linkes Nasenloch				Volumen linker BO
			Riechschwelle (S)	Diskrimination (D)	Identifikation (I)	SDI-Score		Riechschwelle (S)	Diskrimination (D)	Identifikation (I)	SDI-Score		Riechschwelle (S)	Diskrimination (D)	Identifikation (I)	SDI-Score		Riechschwelle (S)	Diskrimination (D)	Identifikation (I)	SDI-Score	
1	w	24		8	11	14	33	7,25		11	13	31,25	8	11	14	33	47,11544	9	12	14	35	38,58628
2	m	22		7	9	12	28	10,25		11	14	35,25	6,5	14	16	36,5	58,47397	6,25	16	16	38,25	64,09174
3	m	26	7,25		13	15	35,25	6,25		9	12	27,25	7,75	11	14	32,75	61,61093	6,5	11	15	32,5	50,72394
4	w	22	3,5		11	14	28,5	2,5		11	14	27,5	3	9	14	26	41,6412	6,5	11	14	31,5	45,24969
5	m	25	6		8	15	29	3,75		10	14	27,75	4,75	11	14	29,75	70,52965	5,75	13	14	32,75	68,74591
6	w	25	8		11	14	33	4,75		13	14	31,75	10	13	15	38	55,43959	8,75	11	15	34,75	65,42445
7	w	22	5,5		6	15	26,5	2,5		9	15	26,5	4,5	8	16	28,5		4	12	16	32	
8	w	22	6,5		10	12	28,5	6,5		9	12	27,5	10,25	9	12	31,25	47,77154	7,75	11	13	31,75	52,75372
9	w	22	6,25		11	14	31,25	4		9	15	28	9,5	7	13	29,5	58,06395	9,75	13	14	36,75	59,27361
10	w	26	5,25		11	16	32,25	5,5		14	16	35,5	7,5	9	16	32,5	33,89114	9,25	12	16	37,25	44,28606
11	m	25	7		11	16	34	7,75		13	16	36,75	6,5	12	16	34,5	54,47595	8	13	16	37	51,64656
12	m	25	7,5		7	15	29,5	4,75		10	14	28,75	7,75	10	15	32,75	53,36881	8,5	13	15	36,5	61,3444
13	w	24	6,5		9	14	29,5	7,5		12	14	33,5	9	14	16	39	45,94679	8,5	16	15	39,5	51,44154
14	w	23	6,25		12	12	30,25	4,75		12	14	30,75	8	11	15	34	35,63388	3	11	14	28	33,54259
15	w	25	6,5		13	14	33,5	6,5		13	14	33,5	6,75	14	13	33,75	67,16719	10,5	16	13	39,5	70,42714
16	w	23	6,5		10	15	31,5	4,75		14	15	33,75	6,25	11	16	33,25	44,98315	5,75	13	16	34,75	44,71662
17	w	28	7,75		11	15	33,75	8,25		14	15	37,25	10	13	16	39	62,04149	7	12	16	35	50,19087
18	w	27	8,75		16	13	40,75	3,75		16	16	35,75	4,75	15	16	35,75		4,25	14	15	33,25	
19	w	31	6,75		14	15	35,75	6,5		13	15	34,5	8	13	15	36	50,21137	8,75	15	15	38,75	55,99316
20	w	22	9,25		13	14	36,25	5,75		12	14	31,75	6,75	13	14	33,75	45,16769	7,5	11	14	32,5	47,73054
21	w	24	6,25		8	13	27,25	5,25		13	15	33,25	8,25	14	14	36,25	62,77959	6,75	13	14	33,75	62,04149
22	w	23	5,5		11	15	31,5	4,5		14	15	33,5	7,25	12	14	33,25	51,83109	8,25	15	14	37,25	43,77349
23	w	24	6,5		14	16	36,5	7,5		12	16	35,5	8	13	16	37	35,42885	7,75	13	16	36,75	38,56578
24	m	24	5,75		11	14	30,75	7,75		12	14	33,75	7	14	14	35		6	14	11	31	
25	m	32	6		11	13	30	9,25		13	13	35,25	6	13	13	32	68,54088	8,75	16	14	38,75	76,49597
K1	w	20	6,5		14	15	35,5	6		13	14	33	9,75	13	14	36,75	57,879608	9,5	13	14	36,5	50,806118
K2	w	23	7,5		10	15	32,5	8,25		11	15	34,25										
K3	w	20	8,25		11	15	34,25	9,25		9	13	31,25	9,5	10	14	33,5	42,871342	7,75	12	14	33,75	43,650448
K4	w	25	5,5		15	16	36,5	5,75		12	16	33,75	6,75	15	16	37,75	50,395878	7,25	14	16	37,25	39,365372
K5	w	26	3,75		10	14	27,75	8		12	13	33	6	10	14	30	48,735203	5	9	14	28	53,942921
K6	w	20	5,75		12	13	30,75	6		11	13	30	5,5	13	13	31,5	44,593605	3,75	11	14	28,75	43,199417
K7	w	23	10,5		14	16	40,5	5,25		10	16	31,25	9,5	15	16	40,5	71,001259	8,25	14	16	38,25	74,261208
K8	w	21	7,75		14	15	36,75	7,25		16	15	38,25	8	15	14	37	40,001072	6	15	15	36	48,673779
K9	w	28	7,5		14	15	36,5	3,5		9	16	28,5	6,25	14	16	36,25	70,058243	3,5	9	16	28,5	69,668686
K10	w	22	6,25		11	15	32,25	4,5		10	15	29,5	7,5	13	15	35,5	39,734474	9	11	15	35	55,162342
K11	w	23	7		8	14	29	5,25		10	13	28,25	5,5	13	14	32,5	39,652504	3,25	13	15	31,25	41,579773
K12	w	21	7		11	14	32	6		12	14	32	6,75	9	14	29,75	51,523521	8,5	12	16	36,5	50,067825
K13	m	27	6,5		14	15	35,5	10,25		15	15	40,25	6,5	12	15	33,5		6,75	11	15	32,75	
K14	w	22	6,75		13	15	34,75	6,5		10	15	31,5	3,5	12	14	29,5	50,724033	7,25	14	14	35,25	45,618824
K15	m	32	7,25		12	12	31,25	7		13	14	34	6,25	12	15	33,25	60,01161	8,5	14	14	36,5	67,47462
K16	m	30	1,75		8	14	23,75	6,5		13	14	33,5										
K17	w	21	6		14	15	35	5,5		8	14	27,5	8,5	7	14	29,5		9,75	9	15	33,75	
K18	w	22	6,75		10	15	31,75	6,5		11	16	33,5										
K19	m	25	5,75		12	16	33,75	8,25		14	15	37,25	7,75	12	16	35,75	57,07244	7,25	12	14	33,25	51,07244
K20	m	20	6,25		8	10	24,25	6,25		10	10	26,25	10,5	11	11	32,5	41,92827	6,75	13	12	31,75	44,69613
K21	w	23	8,5		11	13	32,5	4,75		7	13	24,75	9,25	7	11	27,25	31,73838	5,75	9	14	28,75	38,54532
K22	w	31	8,5		12	15	35,5	7,25		9	15	31,25	7,75	14	15	36,75	46,72589	5,75	13	16	34,75	41,60019
K23	w	25	3,5		14	11	28,5	3,75		9	14	26,75	5,5	13	15	33,5		3,25	15	15	33,25	32,96848
K24	m	21	6,5		15	16	37,5	5,25		15	16	36,25	7,75	15	16	38,75		5,5	14	16	35,5	
K25	w	23	5,5		14	13	32,5	5,5		7	14	26,5	6,75	13	13	32,75	38,89388	4,5	10	13	27,5	42,6254
K26	w	29	5,5		14	13	32,5	9		15	16	40	7,75	8	16	31,75	39,91896	7,5	13	15	35,5	46,7464
K27	w	28	5		11	15	31	5,75		11	15	31,75	4,75	12	15	31,75	40,1855	6	10	15	31	39,85746
K28	w	22	8		11	14	33	5,5		11	14	30,5	5	14	14	33	50,97004	4,5	11	13	28,5	49,08378

Anlage 5: Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die mich während der langen Zeit bis zur Fertigstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. em. Gudziol, zum einen für die Bereitstellung des Themas und zum anderen für die fachliche Unterstützung und konstruktive Kritik. Er stand mir während der letzten drei Jahre bei aufkommenden Fragen, zu Beginn während der Studienphase und später beim Auswerten der Ergebnisse und Schreiben der Dissertation, stets mit seinem Rat zur Seite.

Des Weiteren danke ich Dr. Bitter, der mich sehr bei der Analyse der VBM sowie Auswertung des VBO unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Guntinas-Lichius danke ich für die Möglichkeit an seiner Klinik promovieren zu dürfen sowie für die Bereitstellung der Räumlichkeiten der HNO Klinik.

Darüber hinaus sind hier noch Frau Krumbein sowie die anderen Mitarbeiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena zu erwähnen, die die Untersuchungen in der MRT ermöglichten.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Lehmann, der mich besonders in der statistischen Auswertung meiner Arbeit unterstützt hat.

Ebenso bedanke ich mich bei allen Probanden, die an meiner Studie teilgenommen haben.

Besonderer Dank gilt meinem Freund, meinen Eltern und meiner Schwester, die mir stets mit Ermutigungen und Rückhalt zur Seite gestanden sowie meine Arbeit Korrektur gelesen haben.

Anlage 6: Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. em. Hilmar Gudziol, Prof. Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Dr. Thomas Bitter,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Wendelstein, den 30.06.2015

Mandy Ebert